

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
(damaliger Direktor: Prof. Dr. K. Oberdisse)

**Zur prospektiven Bedeutung der Glucosetoleranz
Verlaufsbeobachtungen über 5 Jahre**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Godwin Olu Ajayi

1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
(damaliger Direktor: Prof. Dr. K. Oberdisse)

Zur prospektiven Bedeutung der Glucosetoleranz Verlaufsbeobachtungen über 5 Jahre

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Godwin Olu Ajayi

1979



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. H. L. Kruskemper

1. Berichterstatter
gez.: Prof. Dr. F. A. Gries

2. Berichterstatter
gez.: Prof. Dr. H. Zimmermann

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1 - 3
METHODIK	4 - 5
ERGEBNISSE	
1.) Einteilung des Kollektivs nach Geschlecht und Zeitintervall	6
2.) Häufigkeit der Manifestationsfaktoren	7
3.) Verlauf der 100 g Glucosetoleranzkurve bei einzelnen Gruppen	8 - 13
4.) Veränderung der 25,0 g iv GTT bei einzelnen Gruppen	14 - 16
5.) Häufigkeit der Besserung bzw. Verschlechterung der OGTT in Abhängigkeit von der Zeit	17 - 18
6.) Einfluß des Körpergewichts auf die Glucosetoleranzkurve bei Erwachsenen	19 - 21
7.) Einfluß entzündlicher Erkrankungen auf den OGTT in den einzelnen Gruppen	21
8.) Der Einfluß endokrinologischer Erkrankungen auf den OGTT in den einzelnen Gruppen	22
9.) Der Einfluß von Streß auf den OGTT in den einzelnen Gruppen	22
10.) Der Einfluß iatrogener Faktoren auf den OGTT bei den weiblichen Patienten der Gruppe III	23
11.) Einfluß der Gravidität auf den OGTT in den weiblichen Gruppen	24
DISKUSSION	25 - 30
ZUSAMMENFASSUNG	31 - 32
LITERATURVERZEICHNISSE	33 - 47
LEBENS LAUF	49

EINLEITUNG

Der orale Glucosetoleranztest wird heute als sicherstes Verfahren zur frühzeitigen Erkennung einer diabetischen Stoffwechselstörung angesehen. Trotz entschiedener Vorteile gegenüber anderen Testverfahren ist dieser Test nicht als ideal anzusehen:

1.) Die Durchführung verlangt standardisierte Bedingungen und dauert mehrere Stunden, während deren mehrere Blutentnahmen erforderlich sind. KÖBBERLING 1970 (107) konnte zeigen, wie unterschiedlich die OGTT Ergebnisse sein können, wenn verschiedene Bewertungskriterien (WILKERSON 1976 (184), FAJANS 1959, 1965 (47, 48), KLIMT 1967 (102) angewendet werden. So fand er bei 746 Probanden unter Anwendung eigener Parameter (29,9%), nach dem WILKERSON POINT SYSTEM (182) (12,7%), nach den Kriterien von FAJANS und CONN (47, 48) (28,6%) und nach UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM (102) (26,3%) pathologische OGTT.

2.) Es sind zahlreiche Einflüsse bekannt, die einen falsch pathologischen oder falsch normalen Testablauf verursachen können. Zu solchen Einflüssen zählen Bettruhe (Bettruhe vermindert die Glucosetoleranz, daher sollte der OGTT ambulant durchgeführt werden), Probleme der Glucosebestimmung (wenn Proben über Erythrozyten stehen, bakterielle Kontamination), der Methodologie (Aufbewahrungsmittel und Anticoagulantien); der Standardisierung (A D A Committee on the Statistics 1969 (27)), und der Interpretation der Ergebnisse.

Daß ein Zusammenhang zwischen Fettsucht und Diabetes besteht, ist seit langem bekannt. So fanden BOUCHARDAT 1875 (16), FRERICHS 1884 (57) und PIORKOWSKI 1970 (143) eine Fettsuchthäufigkeit von 15-89% bei Diabetikern. Einen Beweis dieser Zusammenhänge lieferte ALLEN 1961 (1), der bei Hunden, denen ein Teil der Bauchspeicheldrüse operativ entfernt wurde, durch Überfütterung die Entwicklung eines Diabetes mellitus beobachten konnte. Ähnlich kann man durch Glucosedauerinfusion den Inselapparat so schädigen, daß schließlich ein echter Diabetes entsteht, der nach Absetzen der Infusion bestehen bleibt und zum Tode führen kann (LUKENS 1943 (117)).

Bei Adipösen ohne manifesten Diabetes mellitus wird in 45 - 75% (JOHN 1929 (95), LIEBERMEISTER 1968 (114), DAWEKE 1968 (41)) eine verminderte Glucosetoleranz gefunden. Die Differenz läßt sich durch den Unterschied der Methodik und Fettsuchtdefinition erklären. KÖBBERLING 1969 (106) und 1970 (107) und CREUTZFELDT 1970 (38, 39) konnten bei der Untersuchung von 727 Verwandten 1. Grades von Erwachsenen-Diabetikern eine eindeutige Abhängigkeit des pathologischen Glucosetoleranz-Tests vom Gewicht und Alter der untersuchten Probanden feststellen.

Nach FELDMANN 1969 (52) und FOLD 1968 (55) neigt der klinische Typ der erworbenen androiden Stammfettsucht zu Glucosetoleranzstörungen und zu Stoffwechselveränderungen. Andererseits konnten NEWBURGH und CONN (133) schon 1939 zeigen, daß eine Gewichtsreduktion bei fettsüchtigen Patienten mit einem subklinischen Diabetes mellitus mit einer Verbesserung der Glucosetoleranz einhergeht. FAJANS und CONN 1954 (46) unterzogen 6 fettsüchtige Diabetiker einer starken Entfettungskur, bei der sie 15 - 30 Pfund an Gewicht verloren. Im Anschluß an diese Gewichtsabnahme war die Zuckertoleranz mit dem Standardtest normal.

Nach REAVEN 1967 (149), weisen primäre Hyperlipoproteinämien (HLP) in mehr als 60% Störungen der Kohlenhydrattoleranz auf, die mit einem basalen und reaktiven Hyperinsulinismus einhergeht (GLÜCK 1969 (67), SAILER 1968 (158)). Die pathologische Bedeutung einzelner differenter Faktoren für die Induktion dieser Störungen ist unbekannt.

In den letzten Jahren ist bekannt geworden, daß auch Infektionen eine Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels darstellen. Man weiß, daß dadurch beispielsweise eine bis dahin latente diabetische Erbanlage manifest werden kann. So konnten auch BAUER und EYBAND 1950 (6), während einer A-Influenzaepidemie im Winter 1948/49 bei Stoffwechseluntersuchungen gehäuft einen pathologischen Staub-Traugott-Test nachweisen. Sie führten ihn auf eine toxische Schädigung des Pankreas und eventuell auf extrainsuläre Störungen der Kohlenhydrat-Stoffwechsel-Regulation zurück. Eine wesentliche Pankreasschädigung wird jedoch nur von Thyphus, Mumps und der Sepsis angenommen (HARRIS 1899 (78), KREMER 1947 (110), PATRICK 1924 (138)).

Es gelingt im Tierexperiment durch Infektion mit bestimmten Viren einen Diabetes zu erzeugen. Dabei muß man unterscheiden zwischen Erregern, die zu einer Entzündung des gesamten Pankreas führen und solchen, die eine spezifische Schädigung der Inseln bewirken. Zu den letzteren zählen das Encephalomyocarditis-Virus (EMC) bei Mäusen und das Virus der Maul- und Klauenseuche beim Rind (CRAIGHEAD 1974 (33); MÜNTEFERING 1974 (130, 131)).

Die Frage, ob Virusinfektionen auch beim Menschen einen Diabetes hervorrufen können, läßt sich bisher noch nicht eindeutig beantworten. Immerhin könnte das vermehrte Auftreten von juvenilem Diabetes in Grippezeiten mit erhöhtem Antikörpertiter gegen Coxsackie B-Virus in dieser Richtung gedeutet werden (MESSARITAKIS 1971 (128); TAYLOR 1974 (181), GAMBLE 1969, 1974 (59, 60, 61, 62); MAUGH 1975 (122)).

Die Ursachen der diabetogenen Wirkung der Gravidität sind im einzelnen noch nicht bekannt. Es liegt nahe anzunehmen, daß die allgemeine hormonelle Umstellung mit etwaiger Überproduktion diabetogener Hormone hierbei eine Rolle spielt. Als mögliche Ursache wird ein in der Placenta gebildetes lactogenes Hormon (HPL) diskutiert, welches die diabetogene Wirkung des Wachstumshormons verstärken soll (JOSIMOVICH 1966 (96), SAMAAAN 1968 (160)). Außerdem kommt ein gesteigerter Insulinabbau durch die Placenta in Betracht (GOODNER 1959 (69), 1969 (70)). Obwohl allgemein die Tendenz zur Verminderung der GT während der Schwangerschaft besteht, verbesserte sich die Glucosetoleranz im zweiten und dritten Monat der Schwangerschaft (PEDERSEN 1967, 1971 (139, 140), BELLMANN 1978 (7)).

OBERDISSE 1962 (135) konnte auch bei Graviden mit Verdacht auf Prädiabetes mittels des GTT in vielen Fällen eine pathologische Glucosetoleranz nachweisen. Auch BLANK und HÜTER 1961 (10) berichten über die Möglichkeit, durch den GTT einen latent diabetischen Zustand feststellen zu können.

Zu erwähnen sind schließlich auch noch die abnormen Verhältnisse im Kohlenhydratstoffwechsel bei Erkrankungen der endokrinen Gegenspieler des Inselapparates, nämlich der Hypophyse, der Nebennieren und der Schilddrüse. Meist handelt es sich dabei um geringe, vielfach latente Störungen des Kohlenhydrathaushaltes. Gelegentlich kommt es bei Akromegalie, Conn Syndrom und auch beim Cushing Syndrom zu einem behandlungsbedürftigen Diabetes. Die Diabeteshäufigkeit bei Akromegalie wird mit 10% angegeben. Nimmt man sämtliche auch leichteren Störungen der Blutzucker-Regulation hinzu, beträgt sie nach WILLIAMS 1962 (185) 20 - 30%. Beim Cushing Syndrom wurde nachgewiesen, daß der Manifestierung des Diabetes lange Perioden einer herabgesetzten Glucosetoleranz vorausgehen können (RETIENNE 1964, 1965 (150, 151)). Auch die fortgesetzte therapeutische Zufuhr von Glucocorticoid-Hormonen kann das Bild des Hypercortismus hervorrufen. Eine gestörte Kohlenhydrattoleranz läßt sich in etwa 80% aller Fälle vom Cushing Syndrom nachweisen, manifester Diabetes wird in bis zu 30% der Fälle angegeben.

Pharmaka wie Steriode, Diuretika, Östrogen-Progesteron-Contraceptiva und Diphenylhydantoin können die Glucosetoleranz beeinflussen (HOLTMEIER und HEILMEYER 1967 (85), MEHNERT 1967 (126), SENFT 1966 (167), WOLF 1969 (188)). Nach obigen Autoren ist der Mechanismus der diabetogenen Wirkung der Diuretika vom Thiazidtyp noch nicht völlig aufgeklärt. Als Ursache wird hauptsächlich eine Kaliumverarmung der Zellen diskutiert, die zu einer Herabsetzung der Insulinempfindlichkeit oder auch zu einer Hemmung der Insulinsekretion führen soll.

Ovulationshemmer sollen bei Patientinnen mit familiärer Diabetesbelastung eine Verschlechterung der Glucosetoleranz und möglicherweise eine vorzeitige Diabetesmanifestation bewirken (BOTTERMANN 1969 (14)). Dagegen konnten OAKLEY und PEEL 1968 (132) bei manifesten Diabetikerinnen unter der Einwirkung von Ovulationshemmern keine Stoffwechselverschlechterung feststellen.

3.) Neben einem eindeutig normalen oder eindeutig pathologischen Verlauf kommen zahlreiche grenzwertige Befunde vor, die Wiederholungs- bzw. Verlaufuntersuchungen erfordern (CERASI 1967 (23), PYKE 1967 (148); COLWELL 1967 (26); ROJAS 1969 (153); FLOYD 1968 (54); FAJANS 1969 (49); RULL 1970 (154)).

4. Die prospektive Bedeutung eines pathologischen Tests ist weitgehend unbekannt.

Die Schwierigkeiten, den Verlauf einer pathologischen Glucosetoleranz vorherzusagen, ist aus der Pathophysiologie des subklinischen Diabetes mellitus verständlich. Fortschreiten, Stillstand oder Rückgang der Veränderung hängen wesentlich davon ab, ob manifestationsbegünstigende Einflüsse bestehen bleiben, an Bedeutung zu- oder abnehmen. Diese Zusammenhänge sind aus den oben zitierten Untersuchungen über die familiäre Diabetesbelastung, die Adipositas, die Schwangerschaft, die verschiedenen Endokrinopathien und die Hyperlipoproteinämie teilweise bekannt.

Auch dem zunehmenden Alter und damit dem Faktor Zeit wird eine manifestationsbegünstigende Bedeutung zugeschrieben. (HAYNER 1965 (80), BRANDT 1964 (17), STREETEN 1965 (180), KENT 1965 (101), BÜRGER 1957 (15), KLOTZBÜCHER 1944 (103), KOHL und DAHMANN 1940 (108), JAHNKE 1962 (92), HECHT 1961 (81), HORVALT 1942 (87), ANDERS 1971 (4), O'SULLIVAN 1974 (137) und GENÜTH 1976 (63)), ohne daß deren pathophysiologische Grundlage bisher eindeutig geklärt wäre.

FRAGESTELLUNG:

Die vorliegende Untersuchung stellt sich das Ziel, anhand von Verlaufsbeobachtungen der Glucosetoleranz, die während eines Zeitraumes von bis zu 5 Jahren durchgeführt wurden, die Frage zu untersuchen, ob Beziehungen zwischen dem Verlauf der Glucosetoleranz und begleitenden Erkrankungen oder ärztlichen Behandlungsmaßnahmen erkennbar sind.

METHODIK UND MATERIAL

Patientengut:

Es wurden 282 stationär und ambulant behandelte erwachsene Patienten der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf untersucht, bei denen zwei gleiche Glucosetoleranztests in einem Zeitintervall von 0 - 5 Jahren durchgeführt wurden. Dabei war GTT₁ der erste Test und GTT₂ der zweite Test.

Unter Berücksichtigung des Geschlechts und Zeitintervalls zwischen den Tests — 0 - 6 Monate (Gruppe 1), 6 Monate - 2 Jahre (Gruppe 2) und 2 - 5 Jahre (Gruppe 3) — teilten wir unser Kollektiv in 6 Gruppen ein (siehe Tab. 3). Außerdem wurde die Häufigkeit der diabetogenen- und manifestationsfördernden Faktoren des Diabetes mellitus (wie Adipositas, Gravidität, iatrogene Einflüsse (Medikamente wie Steroide, Diuretika, Contraceptiva) Streß (Infektionen, Operationen, Traumen) und endokrinologische Erkrankungen (Hypothyreose, Hyperthyreose, Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Morbus Addison) innerhalb der einzelnen Gruppen, die aus Anamnese, klinischen Befunden und Diagnose zu entnehmen waren, untersucht.

Die Körpergewichte wurden am gleichen Tag zusammen mit dem GTT bestimmt. Ein Übergewicht wurde angenommen, wenn das nach der Brocaschen Formel ermittelte Sollgewicht (Körpergröße in cm — 100 mal kg, bei Frauen abzüglich 10%) um 20% überschritten wurde.

Um zu einer Aussage über die Häufigkeit abnormer Glucose-Belastungsproben zu kommen, legten wir Kriterien fest, nach denen normale von abnormalen Toleranzkurven getrennt wurden. Den 100 g GTT bewerten wir nach den Kriterien der Tabelle 1.

Zeit	Nüchtern	60'	90'	120'	180'
Glucose	100	160	140	125	100

Tab.: 1 · Obere Normgrenzen des oralen Glucosetoleranztests (100 g)
Blutglucose mg/100 ml

Der Test ist pathologisch, wenn mindestens 3 der 5 Blutzuckerwerte über der oberen Normgrenze liegen.

Die Kriterien des intravenösen Testes zeigt Tabelle 2.

k = 1,4 - 2,0	normal
k = >2,0	hohe bzw. erhöhte Glucosetoleranz
k = <1,1	diabetische Stoffwechsellaage
k = 1,1 - 1,4	verdächtig auf diabetische Stoffwechsellaage
(k = Glucose-Assimilations-Koeffizient nach CONARD 1953 (28))	

Tab.: 2 Kriterien des 25,0 g IV Glucosetoleranztestes (nach SCRIBA und SCHWARZ 1964, 1966 (165, 166)).

METHODEN

A. Orale Glucose-Belastung (GTT): Nach Entnahme des Nüchternblutzuckers aus der Fingerkuppe wurden entweder 50 g oder 100 g Glucose (bei Kindern 30g/m² Körperoberfläche als 15% ige Lösung in ca. 250 ml handwarmem Pfefferminztee gereicht, dem zur Geschmacksverbesserung " acidum citricum " zugesetzt wurde. Die Aufnahme erfolgte innerhalb von 5 - 10 Minuten. Weitere Blutentnahmen wurden 30', 60', 90', 120' und 180' nach der Glucosegabe vorgenommen. Selten wurden Nebenerscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Bei Erbrechen wurde der Test nicht gewertet und wiederholt.

B. Intravenöser 25,0 g Glucose-Test iv GTT (nach CONARD, 1953 (28)): Nach Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers wurden 50 ml 50%iger Glucose-Lösung mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf ein Volumen von 150 ml in eine Infusionsflasche aufgefüllt. Die vorbereitete Glucoselösung wurde schnell innerhalb von 3 - 5 Minuten intravenös infundiert. 4 Minuten post injectionem und weiterhin alle 10 Minuten bis zu 65 Minuten nach Glucose-Infusion wurde Kapillarblut für die Blutzuckerbestimmung entnommen. Der Glucose-Assimulationskoeffizient (k) errechnet sich nach der vereinfachten Funktion:

$$\text{Gleichung (1):} \quad C(t) = C(0)e^{-kt}$$

Dabei waren $C(t)$ = Glucose in mg/100 ml zu einer beliebigen Zeit (t) und $C(0)$ = Glucose in mg/100 ml unmittelbar nach der Infusion. Für den Fall, daß $C(T) = 1/2 C(0)$ und T also die Halbwertszeit für die Glucose war, gilt

$$\text{Gleichung (2):} \quad K = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0.693}{T}$$

Die Blutzuckerwerte wurden am gleichen Vormittag mittels Autoanalyzer - Technicon (GRADY 1959 (65)) bestimmt. Es wurden keine Harnzuckerproben untersucht. Eine kohlenhydratreiche Vorernährung wurde nicht durchgeführt, da bei normaler Krankenhauskost und Ernährungsweise die Glucosetoleranz nicht herabgesetzt ist (HECHT, WEISENFELD 1961 (81)).

Bei der statistischen Auswertung bezogen wir uns auf LINDNER 1951 (115) und CAVALLI-SFORZA 1972 (22).

Die Signifikanz zweier Mittelwerte wurde mittels des t-Tests nach STUDENT für gepaarte Beobachtungen ausgedrückt ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$).

$$\text{Ihm liegt die Formel} \quad t = \frac{x_1 - x_2}{S} \sqrt{\frac{N_1 \times N_2}{N_2 \times N_2}}$$

zugrunde, wobei x_1 und x_2 der jeweilige Mittelwert, N_1 die Zahl der Stichproben bei T_1 , N_2 die Zahl der Stichproben bei T_2 und S die Standardabweichung der Einzelwerte ist.

ERGEBNISSE

1.0. Einteilung des Kollektivs nach Geschlecht und Zeitintervall

Als erstes wird eine Übersicht über die Einteilung unseres Kollektivs nach Geschlecht und Zeitintervall zwischen dem ersten GTT und dem zweiten GTT gegeben.

Geschlecht	Gruppe	Anzahl		Zeitintervall zwischen GTT ₁ und GTT ₂
		n	%	
Männliche Patienten	I	69	50,4	0 - 6 Monate
Männliche Patienten	II	34	24,8	6 Monate - 2 Jahre
Männliche Patienten	III	34	24,8	2 - 5 Jahre
ZUSAMMEN	I - III	137	100,0	0 - 5 Jahre

Geschlecht	Gruppe	Anzahl		Zeitintervall zwischen GTT ₁ und GTT ₂
		n	%	
Weibliche Patienten	I	48	33,1	0 - 6 Monate
Weibliche Patienten	II	53	36,6	6 Monate - 2 Jahre
Weibliche Patienten	III	44	30,3	2 - 5 Jahre
ZUSAMMEN	I - III	145	100,0	0 - 5 Jahre

Tab. 3: Einteilung des Kollektivs nach Geschlecht und Zeitintervall zwischen GTT₁ und GTT₂

2.0. Häufigkeit der Manifestationsfaktoren

Die Häufigkeit manifestationsbegünstigender Faktoren des Diabetes mellitus in den verschiedenen Kollektiven zeigt Tabelle 4.

MANIFESTATIONSFAKTOREN DES DIABETES MELLITUS									
Geschlecht	Gruppe	Übergewicht	Gravidität	Infektion	Streß		Endokrinolog. Erkrank.	Iatrogen	GESAMTZAHL
					Trauma (phys.)	Operation			
weibl.	I	44	6	2	0	1	1	0	69
weibl.	II	10	10	1	0	0	4	0	34
weibl.	III	21	4	1	1	0	1	2	34
männl.	I	22	0	4	0	2	4	0	48
männl.	II	13	0	8	0	2	7	0	53
männl.	III	24	0	4	0	4	4	0	44
Gesamt-Kollektiv		134	20	20	1	9	21	2	282
weibl.	I-III	75	20	4	1	1	6	2	137
männl.	I-III	59	0	16	0	8	15	0	145

Tab. 4: Häufigkeit der Manifestationsfaktoren innerhalb der Gruppen I - III und im gesamten Kollektiv

Aus der Tabelle ist zu sehen, daß im Gesamtkollektiv von 282 Patienten bei 47,5% Übergewicht, 7,1% Gravidität, 10,6% Streß, 7,4% endokrinologische Erkrankungen und nur bei 0,70% iatrogene Faktoren vorlagen (z.B. Tabletteneinnahme).

Übergewicht war bei Frauen häufiger, Streß und endokrinologische Erkrankungen bei Männern.

3.0. Verlauf der 100 g Glucosetoleranzkurve bei einzelnen Gruppen

3.1. Das Verhalten bei männlichen Patienten in Gruppe I

Die Ergebnisse der GTT bei 34 Patienten, bei denen die beiden Tests im Intervall zwischen 0 - 6 Monaten durchgeführt wurden, zeigen Abb. 1 und Tabelle 5.

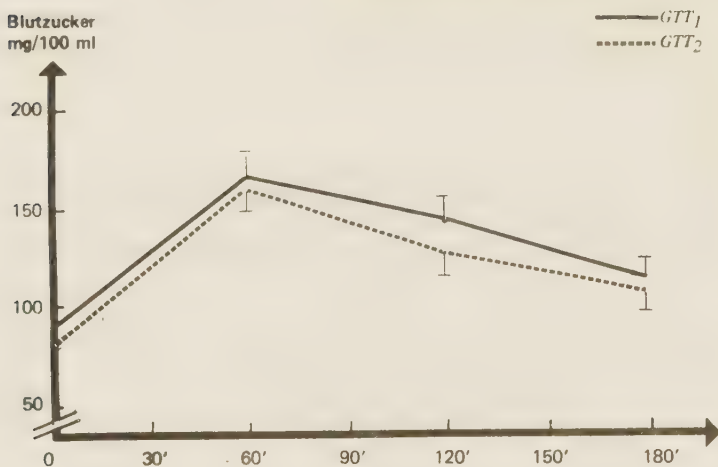


Abb. 1: Mittelwertskurve der GTT mit einfacher Streuung

Die beiden GTT zeigen einen ähnlichen Verlauf. Die geringen Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

	Zeit:	Nüchtern	60'	120'	180'
GTT ₁	$\bar{X}$	90,1470	159,5588	144,5882	104,3823
	$\bar{S}$	$\pm 4,4248$	$\pm 10,6752$	13,8156	$\pm 11,3007$
GTT ₂	$\bar{X}$	86,6176	157,5000	119,5588	95,9411
	$\bar{S}$	$\pm 2,8938$	$\pm 9,2356$	$\pm 10,7327$	$\pm 7,2925$
	t	0,6675	0,1458	1,4306	0,6276

Tab. 5: 100,0 g GTT, Gruppe I, männl., n = 34

3.2. Verhalten der Glucosetoleranz bei männlichen Patienten in Gruppe II

Den Verlauf der Mittelwertskurven bei 33 Patienten der Gruppe II zeigen Abb. 2 und Tabelle 6

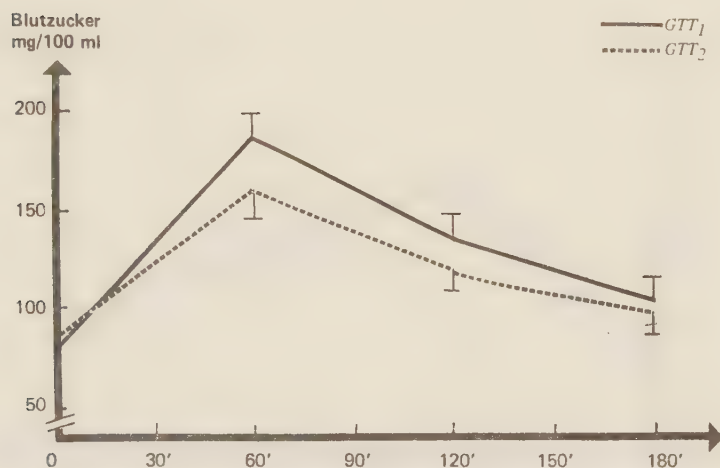


Abb. 2: Mittelwertskurve der GTT mit einfacher Streuung

Die Mittelwertskurven zeigen keine signifikanten Unterschiede.

	Zeit:	Nüchtern	60'	120'	180'
GTT ₁	$\bar{X}$	81,8484	181,6969	136,7272	97,2427
	$\bar{S}$	$\pm 2,1360$	$\pm 7,3503$	$\pm 7,3635$	$\pm 6,3553$
GTT ₂	$\bar{X}$	82,2121	151,1212	131,8484	93,3636
	$\bar{S}$	$\pm 1,9087$	$\pm 7,6753$	$\pm 7,8551$	$\pm 6,8289$
	t	0,1269	0,9951	0,4531	0,4157

Tab. 6: 100,0 g GTT, Gruppe II, männl., n = 33

3.3. Verhalten der Glucosetoleranz bei männlichen Patienten in Gruppe III

Der Verlauf der Mittelwertskurve bei 33 Patienten in Gruppe III ergibt sich aus Abb. 3 und Tabelle 7.

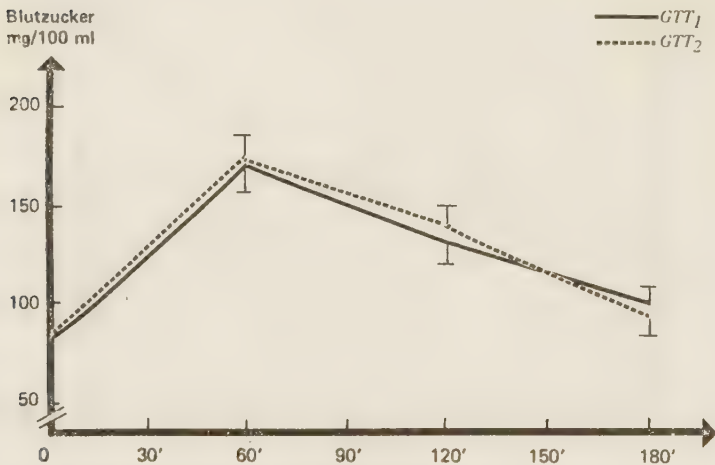


Abb. 3: Mittelwertskurve der GTT mit einfacher Streuung

Auch diese Mittelwertskurven weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

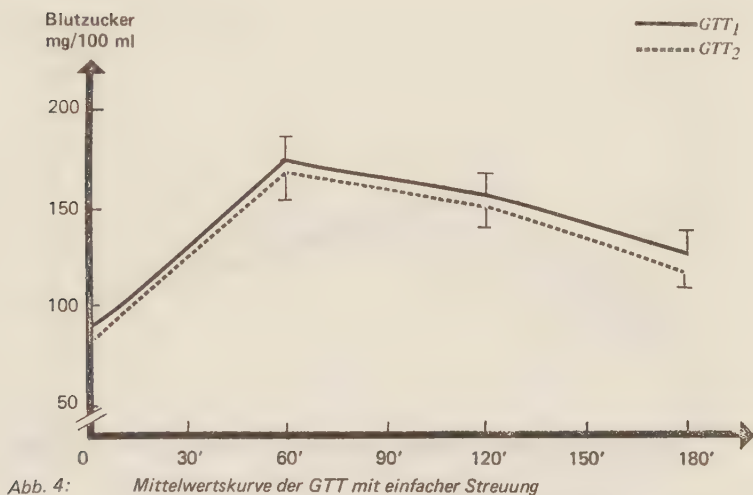
	Zeit:	Nüchtern	60'	120'	180'
GTT ₁	$\bar{X}$	85,3636	166,7878	133,5151	99,0000
	$\bar{S}$	$\pm$ 2,6517	$\pm$ 9,5984	$\pm$ 7,4450	$\pm$ 5,6763
GTT ₂	$\bar{X}$	86,2424	167,3080	139,4848	94,0606
	$\bar{S}$	$\pm$ 2,7912	$\pm$ 8,3846	$\pm$ 8,0418	$\pm$ 6,8803
	t	- 0,2282	- 0,0404	- 0,5447	0,5639

Tab. 5: 100,0 g GTT, Gruppe III, männl., n = 33

Zusammenfassend ließen sich bei 100 Männern in einer 6 Monate bis 5 Jahre dauernden Verlaufsbeobachtung keine signifikanten Änderungen der GT erkennen.

3.4. Verhalten der Glucosetoleranz bei weiblichen Patienten in Gruppe I

Den Verlauf der Mittelwertskurve bei 62 Patientinnen der Gruppe I zeigen Abb. 4 und Tabelle 8.



Die Mittelwertskurven zeigen keine signifikanten Unterschiede.

	Zeit:	Nüchtern	60'	120'	180'
GTT ₁	$\bar{X}$	89,0322	167,4032	155,4193	124,9193
	$\bar{S}$	$\pm$ 3,1935	$\pm$ 7,9047	$\pm$ 9,3857	$\pm$ 7,5896
GTT ₂	$\bar{X}$	84,5645	160,0967	144,8709	113,0483
	$\bar{S}$	$\pm$ 2,4606	$\pm$ 7,7428	$\pm$ 7,9362	$\pm$ 6,3508
	t	1,1081	0,6603	0,8582	1,1995

Tab. 8: 100,0 g GTT, Gruppe I, weibl., n = 62

3.5. Verhalten der Glucostoleranz bei weiblichen Patienten in Gruppe II

Bei 28 Patientinnen der Gruppe II ergibt sich der Verlauf der Mittelwertskurve aus Abbildung 5 und Tabelle 9.

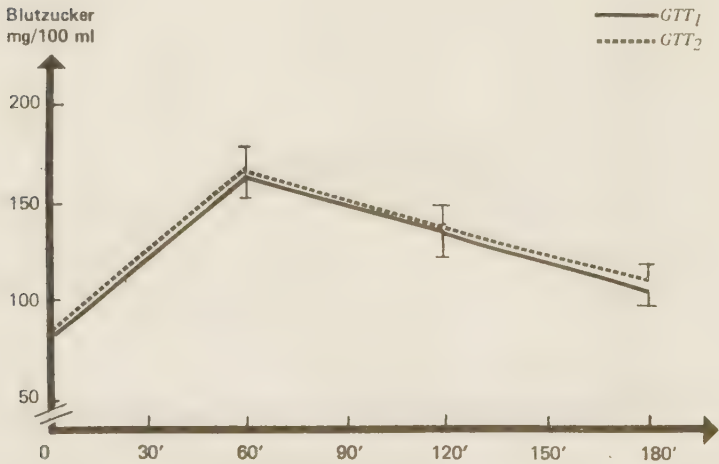


Abb. 5: Mittelwertskurve der GTT mit einfacher Streuung

Die Mittelwertskurven ergaben keine signifikanten Unterschiede.

	Zeit:	Nüchtern	60'	120'	180'
GTT ₁	$\bar{X}$	80,5714	154,9285	130,3928	86,3571
	$\bar{S}$	$\pm$ 2,4099	$\pm$ 10,4562	$\pm$ 7,7338	$\pm$ 8,1038
GTT ₂	$\bar{X}$	83,1071	158,9642	132,5357	96,0357
	$\bar{S}$	$\pm$ 2,7213	$\pm$ 8,5006	$\pm$ 10,9738	$\pm$ 12,7005
	t	- 0,6975	- 0,2994	- 0,1596	- 0,6424

Tab. 9: 100,0 g GTT, Gruppe II, weibl., n = 28

3.6. Verhalten der Glucosetoleranz bei weiblichen Patienten in Gruppe III

Den Verlauf der Mittelwertskurve bei 33 Patientinnen der Gruppe III zeigen Abb. 6 und Tabelle 10.

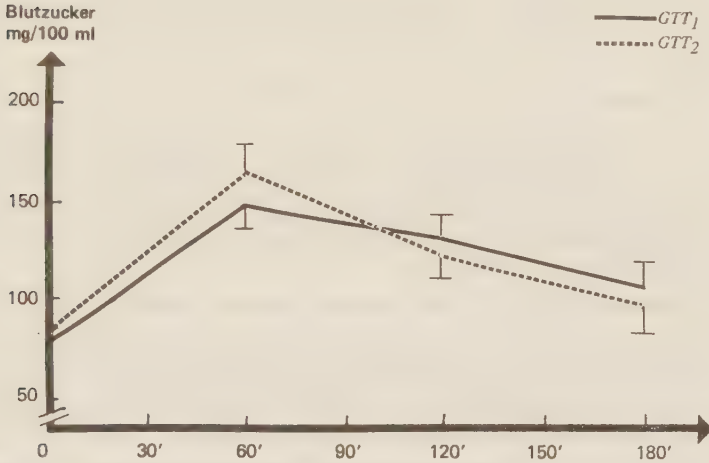


Abb. 6: Mittelwertskurve der GTT mit einfacher Streuung

Die Mittelwertskurven zeigen keine signifikanten Unterschiede.

	Zeit:	Nüchtern	60'	120'	180'
GTT ₁	$\bar{X}$	81,1515	144,0909	131,3030	101,0909
	$\bar{S}$	$\pm 3,0730$	$\pm 8,1251$	$\pm 9,4093$	$\pm 9,3357$
GTT ₂	$\bar{X}$	84,8787	156,2424	123,6969	92,1212
	$\bar{S}$	$\pm 2,0116$	$\pm 7,4636$	$\pm 4,9851$	$\pm 4,7111$
	t	1,0147	1,1013	0,7143	0,8577

Tab. 10: 100,0 g GTT, Gruppe III, weibl., n = 33

Zusammenfassend ließen sich auch bei den 130 Frauen in einer 6 Monate bis 5 Jahre dauernden Verlaufsbeobachtung keine signifikanten Änderungen der GT erkennen.

4. Veränderung der 25,0 g iv GTT bei einzelnen Gruppen

4.1. Veränderung des 25,0 g iv GTT bei männlichen Patienten der Gruppe I

Bei 13 Patienten, bei denen die beiden GTT im Intervall zwischen 0 - 6 Monaten durchgeführt wurden, fanden sich die in Abb. 7 dargestellten Werte des Glucose-Assimilations-Koeffizienten. Dabei lagen im ersten Test 9 im diabetischen Bereich, 2 im verdächtigen, 1 im normalen und 1 im Bereich erhöhter GT. Beim zweiten Test befanden sich 5 Werte im diabetischen Bereich, 5 waren verdächtig, 2 normal und 1 im Bereich erhöhter GT. Die Unterschiede wiesen keine Signifikanz auf.

4.2. Veränderung des 25,0 g iv GTT bei männlichen Patienten der Gruppe II

Die Veränderung des Glucose-Assimilations-Koeffizienten bei Gruppe II, bei der die beiden GTT im Intervall zwischen 6 Monaten und 2 Jahren durchgeführt wurden, zeigte Abb. 7. Tabelle 11 gibt die Mittelwerte (X) und Streuungen (S) für GTT₁ und GTT₂ und den t-Test wieder. Bei dem ersten GTT lagen 13 Werte im diabetischen Bereich, 2 waren verdächtig und 5 waren normal. 6 Werte befanden sich beim zweiten Test (T₂) im Bereich diabetischer Stoffwechsellaage, 4 waren verdächtig, 6 waren normal und schließlich 4 im Bereich erhöhter Glucosetoleranz.

4.3. Veränderung des 25,0 g iv GTT bei männlichen Patienten der Gruppe III

Abb. 7 zeigt auch die Veränderung des Glucose-Assimilations-Koeffizienten bei 10 männlichen Patienten, bei denen die beiden GTT im Intervall zwischen 2 Jahren und 5 Jahren durchgeführt wurden. Tabelle 11 gibt die Mittelwerte (X) und Streuungen (S) für GTT₁; GTT₂ und t-Tests an. Beim ersten GTT lagen 1 Wert im diabetischen Bereich, 4 waren verdächtig auf diabetische Stoffwechsellaage, 3 waren normal und 2 mit erhöhter Glucosetoleranz.

4 Werte befanden sich beim zweiten Test (GTT₂) im diabetischen Bereich, 2 waren verdächtig auf diabetische Stoffwechsellaage, 2 waren normal und schließlich 2 waren im Bereich erhöhter Glucosetoleranz.

Die Unterschiede waren nicht signifikant.

4.4. Veränderung des 25,0 g iv GTT bei weiblichen Patienten der Gruppe I

Bei dieser Gruppe von 6 Patientinnen, bei denen die beiden GTT im Intervall zwischen 0 - 6 Monaten durchgeführt wurden, zeigt sich die Veränderung des Glucose-Assimilations-Koeffizienten wie in Abb. 7 und Tabelle 11. Die Tabelle 11 gibt die Mittelwerte (X) und Streuungen (S) für GTT₁ und GTT₂ und T-Test (X) wieder.

Beim ersten GTT lagen 3 Werte im diabetischen Bereich, 3 Werte waren normal, 2 befanden sich beim zweiten Test im diabetischen Bereich, 3 waren normal und schließlich 1 Wert war verdächtig auf diabetische Stoffwechsellaage.

Die Unterschiede waren nicht signifikant.

4.5. Veränderung des 25,0 g iv GTT bei weiblichen Patienten der Gruppe II

Die Abb. 7 zeigt die Veränderung des Glucose-Assimilations-Koeffizienten bei weiblichen Patienten, bei denen die beiden GTT im Intervall zwischen 6 Monaten und 2 Jahren durchgeführt wurden. Tabelle 11 gibt den Mittelwert (X) und die Streuung (S) für GTT₁ und GTT₂ und t-Test wieder. Bei dem ersten GTT war 1 Wert diabetisch, 1 im Bereich erhöhter Glucosetoleranz und 1 Wert war verdächtig auf diabetische Stoffwechsellaage.

2 Werte waren beim zweiten Test im normalen Bereich und 1 mit erhöhter Glucosetoleranz. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

4.6. Veränderung des 25,0 g iv GTT bei weiblichen Patienten der Gruppe III

Bei Gruppe III der weiblichen Patienten unseres Kollektivs wurde nur ein 25,0 g iv GTT durchgeführt. Der erste Wert (1,79) zeigte gegenüber dem zweiten Wert (2,91) einen Übergang von normaler Stoffwechsellaage in den Bereich erhöhter Glucosetoleranz.

Glucose - Clearance - Rate (k)

Männlich

Weiblich



Abb. 7: Veränderung der 25,0g iv GTT bei einzelnen Gruppen

Männlich: 25,0 g iv GTT

		K-Wert		
		G _I n = 13	G _{II} n = 20	G _{III} n = 10
T ₁	$\overline{X}$	1,0215	1,0610	1,5550
	$\overline{S}$	$\pm 0,1211$	$\pm 0,0918$	$\pm 0,1337$
T ₂	$\overline{X}$	1,1953	1,5070	1,2270
	$\overline{S}$	$\pm 0,1474$	$\pm 0,1207$	$\pm 0,1820$
	t	- 0,9113	- 2,9400	+ 1,4519

Weiblich: 25,0 g iv GTT

		K-Wert		
		G _I n = 6	G _{II} n = 3	G _{III} n = 1
T ₁	$\overline{X}_1$	1,2683	1,4933	1,79
	$\overline{S}_2$	$\pm 0,1564$	$\pm 0,4724$	
T ₂	$\overline{X}_2$	1,3866	1,7733	2,91
	$\overline{S}_2$	$\pm 0,1811$	$\pm 0,1919$	
	t	- 0,4943	- 0,5491	

Tab. 11: Mittelwert ($\overline{X}$) und Streuung ($\overline{S}$) des K-Wertes und t (t = Signifikanz zweier Mittelwerte mittels t-Tests nach STUDENT)

Betrachten wir die Mittelwertkurven der OGTT der gesamten Gruppe kommen wir zu dem Ergebnis, daß keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen zu registrieren waren. Um unser Patientengut weiter zu differenzieren, wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Mit welcher Häufigkeit werden in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit pathologische GT normalisiert und mit welcher Häufigkeit treten bei vorher normaler GT pathologische GT auf.
2. Bestehen Beziehungen zwischen OGTT und manifestationsbegünstigenden Faktoren des Diabetes Mellitus (wie Adipositas, Gravidität, Streß und endokrinologischen Erkrankungen) in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer.

Gruppe	Geschlecht	Anzahl Tests	GT ₁ pathologisch	GT ₂ gleich-geblieben pathologisch	GT ₂ normal geworden	GT ₁ normal	GT ₂ normal geblieben	GT ₂ pathologisch geworden
			Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)
I	männlich	n=34	11 (32,3%)	9 (26,0%)	2 (6,0%)	23 (67,7%)	22 (65,0%)	1 (3,0%)
II	männlich	n=33	18 (54,5%)	10 (30,0%)	8 (24,0%)	15 (45,5%)	14 (43,0%)	1 (3,0%)
III	männlich	n=33	17 (51,5%)	10 (30,0%)	7 (21,0%)	16 (48,5%)	11 (34,0%)	5 (15,0%)
I	weiblich	n=62	31 (50,0%)	18 (29,0%)	13 (20,0%)	31 (50,0%)	19 (30,0%)	12 (20,0%)
II	weiblich	n=28	11 (39,2%)	8 (28,0%)	3 (11,0%)	17 (60,7%)	16 (57,0%)	1 (4,0%)
III	weiblich	n=33	10 (30,3%)	7 (21,0%)	3 (9,0%)	23 (69,7%)	17 (51,0%)	6 (18,0%)
I ohne Gavi.	weiblich	n=56	25 (44,6%)	17 (32,0%)	8 (14,0%)	31 (55,4%)	21 (37,0%)	10 (17,8%)
II ohne Gravi.	weiblich	n=18	8 (44,5%)	7 (38,9%)	1 (5,6%)	10 (55,6%)	8 (44,4%)	2 (11,1%)
III ohne Gravi.	weiblich	n=30	9 (33,3%)	6 (20,0%)	3 (10,0%)	21 (70,0%)	15 (50,0%)	6 (20,0%)

Tab. 12: Häufigkeit der Besserung bzw. Verschlechterung der GT in Abhängigkeit der Zeit

5a. Häufigkeit der Besserung beziehungsweise Verschlechterung der OGTT in Abhängigkeit von der Zeit

Trennt man (wie in Tabelle 12) die OGTT in normale und pathologische Tests und verfolgt man deren Änderung im Laufe der Zeit, so ergibt sich bei Männern, daß bei Wiederholungsuntersuchung innerhalb 6 Monaten (Gruppe I) bei 31 von 34 Fällen (= 91%) der Testausfall gleich war. Die Übereinstimmung der Testergebnisse wurde bei zunehmender Dauer des Intervalls zwischen den Tests schlechter (Gruppe II, 6 - 24 Monate: 24 von 33 = 72%; Gruppe III, 2 - 5 Jahre: 21 von 33 = 63%).

Bei den Frauen ist die Übereinstimmung geringer. Die entsprechenden Zahlen lauten: Gruppe I: 37 von 62 Fällen = 60%, Gruppe II: 24 von 28 = 85%. Gruppe III: 24 von 33 = 72%.

Die geringe Übereinstimmung bei den kurzfristigkontrollierten Frauen beruht auf dem hohen Anteil von Graviditäten zum Zeitpunkt GTT₁ in diesem Kollektiv. Untersucht man die Gruppe I der Frauen ohne Gravidität, so ergibt sich eine Übereinstimmung des Testergebnisses bei 38 von 56 = 68%. (in Gruppe II bei 15 von 18 = 83% und in Gruppe III bei 21 von 30 = 70%).

5b. Häufigkeit der Besserung bzw. Verschlechterung der OGTT in Abhängigkeit der Zeit unter Berücksichtigung der manifestationsbegünstigenden Faktoren (Adipositas, Streß, und endokrine Erkrankungen)

Gruppe	Faktor	Geschlecht	Anzahl Tests	GT ₁ patholog.	GT ₂ gleich verblieben patholog.	GT ₂ normal geworden	GT ₁ normal	GT ₂ normal geblieben	GT ₂ patholog. geworden
				Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)	Zahl (%)
I	Adipositas	männlich	18	4 (22,2%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	14 (77,8%)	14 (77,8%)	0
II	"	männlich	13	5 (38,5%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)	8 (61,5%)	7 (53,9%)	1 (7,7%)
III	"	männlich	17	7 (41,2%)	5 (29,4%)	2 (11,8%)	10 (58,8%)	9 (52,9%)	1 (5,9%)
I	"	weiblich	36	15 (41,7%)	11 (30,6%)	5 (11,1%)	21 (58,3%)	12 (33,3%)	9 (25,0%)
II	"	weiblich	8	2 (25,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75,0%)	6 (75,0%)	0
III	"	weiblich	18	9 (50,0%)	7 (38,9%)	2 (11,1%)	9 (50,0%)	9 (50,0%)	0
I	Streß	männlich	6	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0	5 (83,3%)	5 (83,3%)	0
II	"	männlich	9	4 (44,4%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)
III	"	männlich	3	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)	2 (66,6%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
I	"	weiblich	2	0	0	0	2 (100%)	2 (100%)	0
II	"	weiblich	1	0	0	0	1 (100%)	0	1 (100%)
III	"	weiblich	2	0	0	0	2 (100%)	2 (100%)	0
I	Endokrin	männlich	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	2 (66,6%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
II	"	männlich	5	2 (40,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	3 (60,0%)	3 (60,0%)	0
III	"	männlich	2	1 (100%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0
I	"	weiblich	1	1 (100%)	1 (100%)	0	0	0	0
II	"	weiblich	1	0	0	0	1 (100%)	1 (100%)	0
III	"	weiblich	1	0	0	0	1 (100%)	0	1 (100%)

Tab. 13: Häufigkeit der Besserung bzw. Verschlechterung der OGTT in Abhängigkeit der Zeit (unter Berücksichtigung manifestationsbegünstigender Faktoren)

Trennt man (wie in Tab. 13) die OGTT in normale und pathologische Tests und verfolgt man deren Änderung im Laufe der Zeit unter Berücksichtigung der manifestationsbegünstigenden Faktoren, so ergibt sich bei adipösen Männern, daß bei Wiederholungsuntersuchungen innerhalb 6 Monaten (Gruppe I) bei 17 von 18 Fällen (94,4%), (Gruppe II), 6 - 24 Monaten bei 10 von 14 Probanden (76,9%), (Gruppe III) 2 - 5 Jahren bei 14 von 17 Probanden (82,4%) der Testausfall gleich war. Bei den adipösen Frauen lauten die entsprechenden Zahlen: Gruppe I: 23 von 36 Fällen (63,89%), Gruppe II: 7 von 8 Fällen (87,5%), Gruppe III: 16 von 18 Fällen (88,9%).

Unter Berücksichtigung des manifestationsbegünstigenden Faktors Streß (Tab. 13) ergibt sich, daß bei Wiederholungsuntersuchungen bei den Männern innerhalb 6 Monaten Gruppe I: 6 von 6 Fällen (100%), Gruppe II (6-24 Monaten): 6 von 9 Fällen (66,6%), Gruppe III (2-5 Jahren): 1 von 3 Fällen (33,3%) der Testausfall gleich war. Bei den Frauen liegen nur wenige Fälle vor. Die entsprechenden Zahlen lauten: Gruppe I: 2 von 2 Fällen (100%), Gruppe III: 2 von 2 Fällen (100%).

Berücksichtigt man den Faktor endokrine Erkrankung (Tab. 13), so ergibt sich, daß bei den Wiederholungsuntersuchungen innerhalb 6 Monaten bei den Männern (Gruppe I) bei 2 von 3 Fällen (66,6%), Gruppe II (6-24 Monaten): 4 von 5 Fällen (80%) Gruppe III (2 - 5 Jahren): 1 von 2 Fällen (50%) der Testausfall gleich war. Bei den Frauen lauten die entsprechenden Zahlen: Gruppe I: 1 von 1 Fall (100%) und Gruppe II: 1 von 1 Fall.

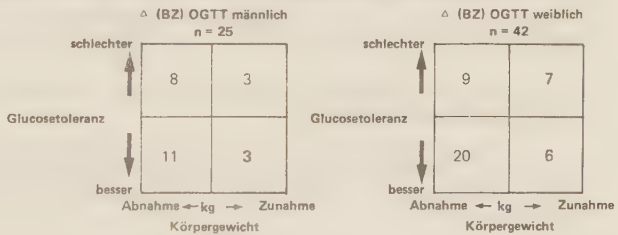
6.0 Einfluß des Körpergewichts auf die Glucosetoleranz

Um den Einfluß von Änderungen des Körpergewichts in verschiedenen Zeitintervallen auf die GT zu prüfen, haben wir Männer und Frauen ohne Gravidität, Streß, endokrine und iatrogene manifestationsbegünstigenden Faktoren untersucht und unabhängig vom Geschlecht vier Klassen gebildet.

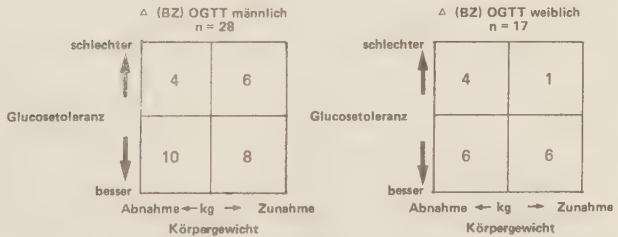
1. Patienten mit Gewichtsabnahme $> 0,5$ kg und Besserung der GT
2. Patienten mit Gewichtsabnahme $> 0,5$ kg und Verschlechterung der GT
3. Patienten ohne Gewichtsabnahme und Verschlechterung der GT
4. Patienten ohne Gewichtsabnahme und Besserung der GT

Zur Beurteilung einer GT-Änderung wurde bei T_1 und T_2 die Summe der BZ-Werte (BZ) zu den Zeiten 0', 30', 60', 90', 120' und 180' gebildet. Die GT war verschlechtert, wenn die Differenz der BZ von T_2 minus T_1 Δ BZ > 10 mg/100 ml war. Sie war verbessert, wenn Δ BZ < 10 mg/100 ml war. An den Kollektiven 1-4 wurde der 4 Feld-Test durchgeführt.

Gruppe I



Gruppe II



Gruppe III

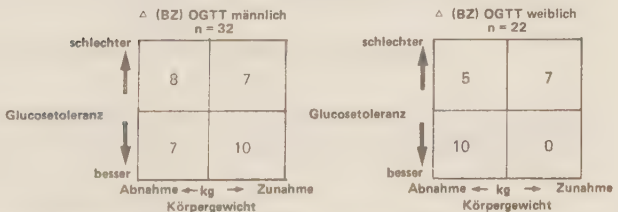


Abb. 9: Verhalten des Körpergewichts (kg) und der Glucosetoleranz (GT) in den einzelnen Gruppen. Angegeben ist die Zahl der Probanden.

Überprüfen wir mit oben festgelegten Kriterien unser Kollektiv, finden sich die in Abb. 9 und 10 dargestellten Ergebnisse. Dabei konnten insgesamt 7 Patienten wegen fehlender zweiter Körpergewichtsbestimmung nicht bewertet werden. (1 in Gruppe II männlich, 1 in Gruppe I weiblich, 1 in Gruppe II weiblich und 4 in Gruppe III weiblich).

Eine Gewichtsabnahme ohne Verbesserung der OGTT fand sich bei 20 (23,5%) männlichen und 18 (22%) weiblichen Patienten. 21 (24,6%) männliche und 12 (14,8%) weibliche Patienten zeigten eine Gewichtszunahme ohne Verschlechterung des OGTT.

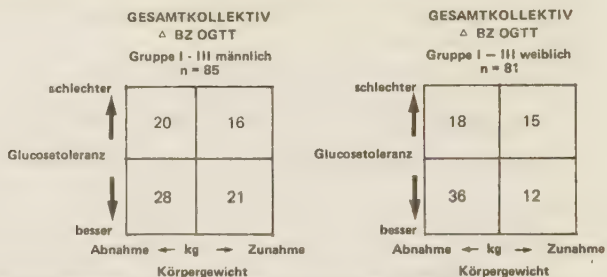


Abb. 10: Verhalten des Körpergewichts und der oralen Glucosetoleranz im Gesamt-Kollektiv (Männlich + weiblich). Angegeben sind die Anzahlen der Probanden.

Aus der Abbildung 10 geht hervor, daß insgesamt 36 (45%) Patientinnen gegenüber 28 (33%) Patienten sowohl gebesserte OGTT, als auch Gewichtsabnahme aufwiesen.

6.2 Einfluß des Körpergewichts auf den OGTT bei Frauen, bei denen der GTT₁ während der Gravidität durchgeführt wurde.

Bei insgesamt 14 Patientinnen lagen GTT während und außerhalb der Gravidität vor. Dabei wurde T₁ während der Gravidität durchgeführt und T₂ nach der Gravidität. Zur Beurteilung einer GT-Änderung und Körpergewichtsänderung wurden die unter 6. erläuterten Kriterien angewendet.

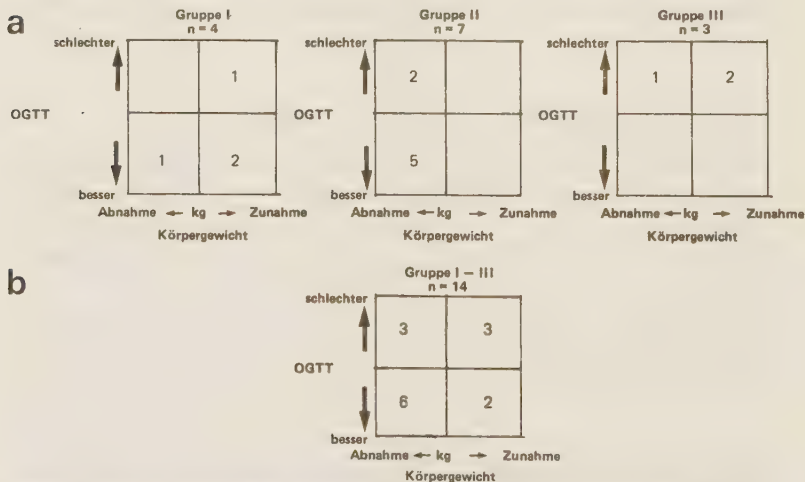


Abb. 11: Einfluß des Körpergewichts (kg) auf OGTT (GT) bei schwangeren Frauen in den einzelnen Gruppen (a) und bei allen Schwangeren (b)

Wie die obige Abbildung 11 a+b zeigt, waren bei Gruppe I 1 Patientin mit sowohl einer gebesserten GT, als auch Gewichtsreduktion, 2 Patientinnen mit gebesselter GT und einer Gewichtszunahme, 1 Patientin mit verschlechterter GT und Gewichtszunahme.

Bei Gruppe II zeigten 5 Patientinnen eine gebesserte GT und Gewichtsreduktion, 2 Patientinnen eine Gewichtsreduktion und eine verschlechterte GT.

Bei der Gruppe III von insgesamt 3 Patientinnen zeigten 2 Patientinnen sowohl eine verschlechterte GT und Gewichtszunahme, eine Patientin eine Gewichtsreduktion trotz verschlechtertem GTT.

Insgesamt ergeben sich die Ergebnisse in der Abbildung 11 b.

Dabei hatten von 14 Patientinnen 6 (43%) Gewichtsabnahme und OGTT-Besserung, 3 Patientinnen (21,4%) Gewichtszunahme und OGTT-Verschlechterung, 2 (14,6%) Gewichtszunahme und OGTT-Besserung und schließlich 3 Patientinnen (21,4%) Gewichtsabnahme und OGTT-Verschlechterung.

7. Einfluß entzündlicher Erkrankungen auf OGTT in den einzelnen Gruppen

7.1 Bei insgesamt 22 Probanden (ohne Gravidität) lagen OGTT zum Zeitpunkt entzündlicher Erkrankungen (Pankreatitis, Tonsilitis und andere) vor. Dabei wurde T_1 während der Infektion durchgeführt und T_2 nach der Infektion. Zur Beurteilung einer GT-Veränderung wurden die gleichen Kriterien wie bei 6 angewendet.

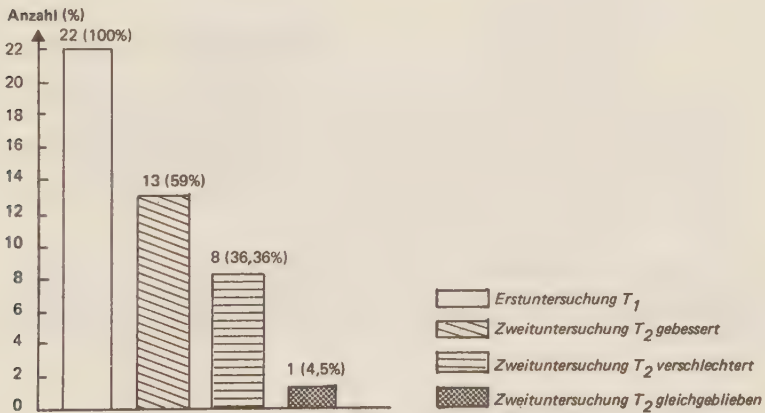


Abb. 12: Einfluß entzündlicher Erkrankungen auf OGTT bei 22 Probanden

Wie die obige Abbildung 12 zeigt, waren bei insgesamt 22 (100%) Probanden 13 (59%) mit Verbesserung der GT, 8 (36,36%) mit Verschlechterung der GT und 1 (4,5%) mit gleichgebliebener GT.

8. Der Einfluß von endokrinologischen Erkrankungen auf OGTT in den einzelnen Gruppen

8.1 Bei insgesamt 16 Patienten und Patientinnen (ohne Gravide) lagen OGTT zum Zeitpunkt und außerhalb der durchgemachten endokrinologischen Erkrankung wie Hyperthyreose, Akromegalie, Cushing-Syndrom und Phäochromozytom vor.

Dabei wurde T_1 während und T_2 nach der Erkrankung durchgeführt. Zur Beurteilung einer GT-Änderung wurden auch die Kriterien wie bei 6 angewendet.

Gruppe I - III männlich und weiblich

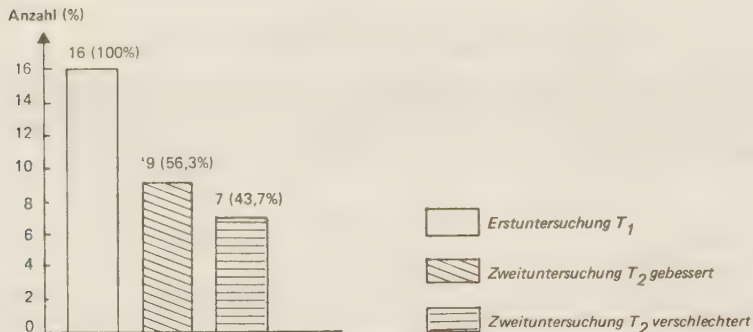


Abb. 13: Einfluß von endokrinologischen Erkrankungen auf OGTT bei 16 Probanden

Wie aus obiger Abbildung ersichtlich ist, waren bei insgesamt 16 Probanden (100%), 7 (43,7%) mit Verschlechterung der GT und 9 (56,3%) mit einer Verbesserung GT.

9. Der Einfluß von Streß auf OGTT in den einzelnen Gruppen

9.1 Bei insgesamt 7 Probanden lagen OGTT zum Zeitpunkt und außerhalb der Stresssituationen vor. Dabei wurde T_1 zum Zeitpunkt der Stresssituation (OP-Trauma) durchgeführt und T_2 danach. Zur Beurteilung einer GT-Änderung wurden die gleichen Kriterien wie bei 6. angewendet.

Gruppe I - III männlich und Gruppe I weiblich

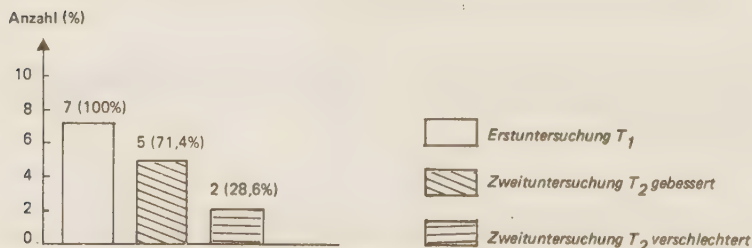


Abb. 14: Einfluß von Streß auf OGTT in Gruppe I - III männlich und Gruppe I weiblich

Wie aus der obigen Abb. 14 zu entnehmen ist, waren bei insgesamt 7 Probanden, 5 (71,4%) mit einer Besserung der GT und 2 (28,6%) mit einer Verschlechterung der GT

10. Der Einfluß iatrogenen Faktoren auf OGTT bei den weiblichen Patienten der Gruppe III

10.1 Bei 2 Patientinnen lagen OGTT vor und zum Zeitpunkt oraler Kontraceptiveneinnahme vor. Dabei wurde T_1 vor Beginn der Kontraceptiva-Einnahme durchgeführt und T_2 während der Einnahme. Zur Beurteilung einer GT-Änderung wurden die gleichen Kriterien wie bei 6. angewendet.

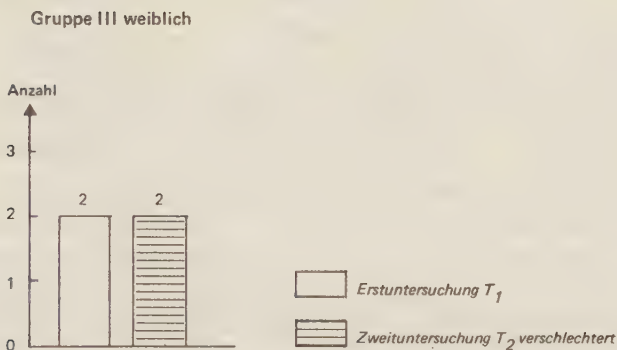


Abb. 15: Einfluß iatrogenen Faktoren auf OGTT bei Gruppe III weiblich

Die beiden Probanden dieser Gruppe weisen eine Verschlechterung der GT auf, aber wegen der kleinen Zahl ist keine schlüssige Aussage möglich.

11. Einfluß der Gravidität auf OGTT in den weiblichen Gruppen

Bei insgesamt 19 Patientinnen lagen GTT_1 während und GTT_2 außerhalb der Gravidität vor. Zur Beurteilung der GT-Änderung wurden die unter 6. erläuterten Kriterien angewendet.

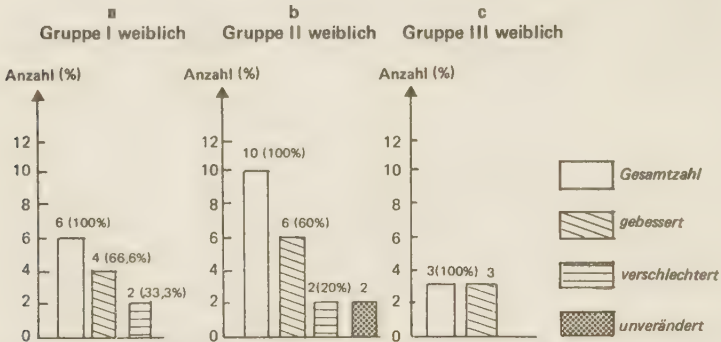


Abb. 16a, b, c Einfluß der Gravidität auf OGTT in den einzelnen Gruppen

Wie die obigen Abbildungen 16 a, b, c zeigen, waren bei den 6 Probanden der Gruppe I 4 von 6 Fällen (66,6%) mit Besserung der GT und 2 von 6 Fällen mit Verschlechterung der GT. 6 von 10 Fällen (60%) der Gruppe II waren mit Besserung der GT, 2 von 10 Fällen (20%) mit Verschlechterung und 2 von 10 Fällen ohne Veränderung der GT. Bei der Gruppe III weisen alle 3 Frauen eine Besserung der GT auf.

Fassen wir das gesamte Kollektiv zusammen, so haben wir folgende Ergebnisse: von 19 Frauen (100%) waren 13 (68,5%) Frauen mit Besserung der GT, 4 von 19 (21%) mit Verschlechterung und 2 von 19 (11%) mit gleichgebliebener GT.

Gesamtkollektiv

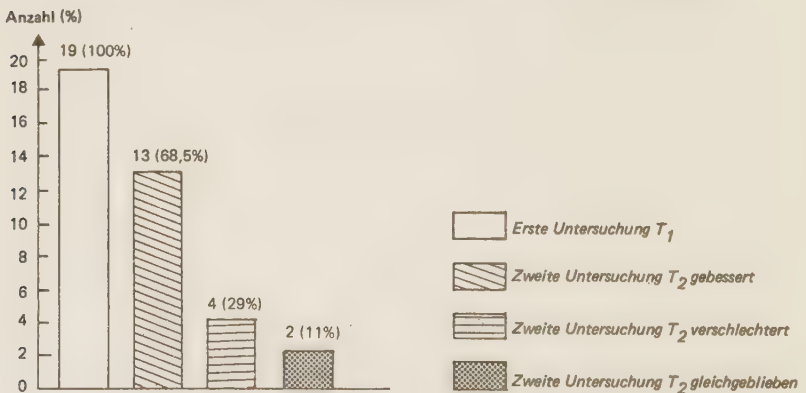


Abb. 17: Einfluß der Gravidität auf OGTT Gesamtkollektiv

DISKUSSION

Wenn die Realisierung des Vollbildes des genetisch determinierten Diabetes mellitus anhängig von endogenen oder exogenen Einflüssen auf den Organismus ist, wird verständlich, daß die Diabetesmanifestation nicht in jedem Fall innerhalb der normalen Lebenserwartung eines Individuums eintreten muß. Bei Prüfung der in Frage kommenden Manifestationsfaktoren, wie zum Beispiel Infekten, Traumen, Operationen, Streßsituationen, Adipositas, Graviditäten sowie endokrinen Erkrankungen wird klar, daß diese teils vermeidbare, oder im Sinne der Diabetesprophylaxe, behebbare Einflüsse darstellen, teils den Organismus schicksalhaft konfrontieren. Die Varianz der Lebensumstände und der Umwelteinflüsse bedingen die Diskrepanz zwischen der vermutlichen Frequenz der Genträger von 25% und der tatsächlichen Diabetes-Manifestationsrate von ca. 3% bezogen auf die Gesamtpopulation (KNICK 1973 (104)). Die Konsequenz einer grundsätzlichen Progredienz des Diabetes mellitus in Richtung einer Manifestation bei Genträgern läßt sich ableiten, da eine Abschrumpfung des Organismus gegen alle, die Manifestation fördernde Einflüsse nicht möglich ist.

Der Pathomechanismus der die Manifestation des Diabetes mellitus fördernden Einflüsse ist uniform, da durch die erhöhte Insulinbedürftigkeit des Organismus eine Mehrproduktion an Insulin provoziert wird. Die gesunde B-Zelle ist zu einer praktisch permanenten Insulinüberproduktion befähigt. Die genetisch stigmatisierte B-Zelle wird dagegen je nach Schädigungsgrad nur für einen mehr oder weniger langen Zeitraum die Stoffwechselinbalance auszugleichen in der Lage sein.

Die Diabetes-Manifestation-fördernden Faktoren lassen sich entsprechend ihres kontrainsulinären Wirkungsmechanismus global in vier Gruppen (Organveränderungen, Streß, iatrogene Maßnahmen, endokrine Erkrankungen und Schwangerschaften) einteilen.

1. Organveränderungen:

Stoffwechselbeeinträchtigungen von Organen, die für den Glucosemetabolismus eine zentrale Bedeutung haben, werden letzten Endes begünstigend auf die Manifestation des Diabetes mellitus wirken. Dies trifft nach CREUTZFELDT 1967 (36) und MÜTING 1971 (132) für Lebererkrankungen, speziell Lebercirrhosen zu. Erklärt wird die hohe Koinzidenz zwischen Lebercirrhose und Diabetes mellitus (CREUTZFELDT 1970 (38), HASSLACHER 1973 (79), SIEGE 1959 (168) durch eine allgemein verringerte Insulinempfindlichkeit. Deren Ursache kann einerseits in der verminderten Glucoseutilisation der Leber oder andererseits in einer geringeren Insulinansprechbarkeit des Muskelgewebes — möglicherweise auf Grund einer erhöhten Serumkonzentration von freien Fettsäuren — gesehen werden (CREUTZFELDT 1971 (40)).

Bedeutungsvoller für die Auslösung des manifesten Diabetes (KÖBBERLING 1969 (106)) ist die Überernährung und die dadurch bedingte unphysiologische Vergrößerung der Fettdepots des Organismus. Eindrucksvoll wird dies nach GRIES 1970 (73, 74) und ZUCKER-MANN 1970 (190) durch die Morbiditätskoinzidenz von ca. 80% von Diabetes mellitus und Adipositas demonstriert. Als Ursache der Adipositas wird eine Dysregulation und Verlust der Appetitsregulierung innerhalb der physiologisch-psychologischen Regulationsmechanismus, dessen Komponenten: Appetit, Hunger, Sättigung und Nahrungsaufnahme darstellen (nach BANSI 1968 (5), BROBECK 1960 (18), CREMER und HÖTZEL 1968 (34), HALPERN 1964 (77) und HOLLIFIELD 1966 (86)) vermutet.

In jedem Fall ist ein Mißverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und Nahrungsverwertung für die Entwicklung der Übergewichtigkeit verantwortlich. Lediglich in einem geringen Prozentsatz kann die Adipositas durch eine endokrine Erkrankung erklärt werden (BANSI 1968 (5)).

Obwohl Hinweise für ein gehäuftes familiäres Auftreten der Adipositas ermittelt wurden (HOLLIFIELD 1966 (86) und MAYER 1963 (123)), die eine Ererblichkeit vermuten ließen, bleibt die Frage offen, inwieweit diese „Anlage“ durch Umwelteinflüsse, wie familiäre Ernährungsgewohnheiten, kulturelle und soziale Einflüsse vorgetäuscht werden. Assistierende Bedeutung für die Entwicklung einer Adipositas haben körperliche Inaktivität und psychologische Momente (MAISCH 1965/1966 (118) und WOLFF 1966 (187)). Die negative Auswirkung der grundsätzlichen Umstellung der Ernährungsgewohnheit sowie eines Wechsels der sozio-ökonomischen Bedingungen auf die Entwicklung der Adipositas und auf die Rate der Diabetes Manifestation lassen sich bei aus ihrer Heimat ausgewanderten Populationen demonstrieren (CAMPBELL 1963 (19), COHEN 1963 (25) und WEST 1963 (183)). Unter Berücksichtigung der Komplexität der Pathogenese der Adipositas wird die Ansicht, daß Diabetes und Adipositas Erkrankungen einer gemeinsamen genetisch bedingten Ursache sind (SIMS 1971 (170)), als spekulativ zu bewerten sein. Das morphologische Substrat der Adipositas ist auf Grund einer intrazellulären Zunahme der Lipidfraktion (KALKHOFF 1971 (97)) die Volumenzunahme der Fettzelle. Übermäßige Nahrungsaufnahme, speziell wenn sie kohlenhydrat- und eiweißreich ist, bedingen einen anhaltenden und verstärkten Reiz zur Insulinfreisetzung.

Die chronische B-Zellstimulation mit vermehrter Sekretion des lipogenetisch wirksamsten Hormons: Insulin setzt bereits während der Entwicklung einer Übergewichtigkeit einen circulus vitiosus in Gang, der auf Grund einer mit der Vergrößerung der Fettdéposits einhergehenden zunehmenden Insulinresistenz eine erhöhte Insulinsekretion nötig macht (HIRSCH 1970 (84), SALANS 1970 (159) und SIMS 1971 (170)).

Nach ROBBELL 1972 (150) ist die zunehmende periphere Insulinresistenz begründet einmal in der bei vergrößerten Fettzellen limitierten Anzahl der insulin-spezifischen Rezeptoren und zum anderen in dem kontrainsulinären Effekt der Serumkonzentration der freien Fettsäuren und deren Verstoffwechselung im Organismus. Es wird verständlich, daß diese bei Adipositas typische Dauerbelastung — neben der Insulinantwort nach Stimulation ist auch die Basissekretion erhöht (KARAM 1963 und 1965 (98, 99), PERLEY 1966 (141) — zur Überforderung des Pankreas bei genetisch belasteten Personen führt.

Nach GORDON und ROTH 1969 (68) könnte dem Proinsulin bei der Entstehung der Adipositas auch eine pathologische Bedeutung zukommen, da im Serum adipöser Personen eine erhöhte Konzentration des Proinsulins nachgewiesen wurde. Es ist vorstellbar, daß das Proinsulin selektiv durch Proteasen des Fettgewebes in das biologisch aktive Insulin umgewandelt wird. Dies würde eine zusätzliche Hemmung der Lipolyse und Stimulierung der Fettsynthese bedeuten.

Die Adipositas ist in die Gruppe der vermeidbar oder rückgängig zu machenden Faktoren, die die Diabetesmanifestation fördern, einzuordnen.

Von den 282 untersuchten Patienten lag beim ersten Test (T_1) in 47,5% Übergewicht vor. Übergewicht war bei Frauen häufiger. Ähnliche Angaben finden sich bei den Autoren GRAUHAN 1940 (72), RYNEARSON und GASTINEAU 1949 (156), MASTER 1953 (120) und PIORKOWSKI 1970 (143).

Bei den adipösen Frauen lauten die entsprechenden Zahlen: Gruppe I — 23 von 36 Fällen (63,89%), Gruppe II — 7 von 8 Fällen (87,5%); Gruppe III — 16 von 18 Fällen (88,9%). JOHN 1929 (95) berichtet von 55 Patienten mit einer -anscheinend subklinischen Glucose-toleranzstörung, die er über 1 bis 25 Jahre verfolgte. Er stellte in 33 Fällen (60%) die klinische Manifestation des Diabetes mellitus fest und bezeichnete die Fettsucht als einen die Progression der Glucose-Intoleranz begünstigenden Faktor. MACCULLAGH 1954 (124) führte Kontrolluntersuchungen bei 200 Patienten mit einem subklinischen Diabetes mellitus 10 bis 28 Jahre nach der Erstuntersuchung durch und fand in 29% der Fälle einen manifesten Diabetes (gegenüber 10% in einer anfänglich normalen Kontrollgruppe). Der Einfluß des Gewichtsverhaltens auf die Prognose der Glucose-Intoleranz wurde allerdings nicht untersucht. In einer retrospektiven Untersuchung an 65 Patienten von OGILVIE 1935 (136) trat nach 11- bis 18-jährigem Bestehen der Fettsucht eine Einschränkung der Glucosetoleranz auf; nach einer Fettsuchtdauer von insgesamt 12 bis 18 Jahren war es zur klinischen Manifestation eines Diabetes mellitus gekommen. ALLISON 1927 (2) verfolgte die Entwicklung einer zunehmenden Störung der Glucosetoleranz bei einem Fall von konstanter Fettsucht über einen Zeitraum von 10 Jahren.

Nach Normalisierung des Körpergewichtes kann die Störung des Fett- und Glucosestoffwechsels behoben werden (DITSCHUNEIT 1970 (43); 1972 (44); LIEBERMEISTER 1968 (114); SALANS 1970 (159); SIMS und HORTON 1968 (169); SIMS 1971 (170) und BERGER, BAUMHOFF und GRIES 1976 (9)). So fanden sich bei 36 von 81 (45%) Patientinnen gegenüber 28 von 85 (33%) sowohl gebesserte OGTT als auch Gewichtsreduktion. Eine Verschlechterung der OGTT und Gewichtszunahme fanden sich bei 16 von 85 (18,8%) männlichen, 15 von 81 (18,6%) weiblichen Patienten. Eine Gewichtszunahme mit OGTT-Verschlechterung waren bei beiden Geschlechtern gleich häufig und zwar 20 von 85 (23,5%) männliche und 18 von 81 (22%) weibliche Patienten. 21 von 85 (24,6%) Patienten und 12 von 81 (14%) Patientinnen hatten eine Gewichtszunahme ohne OGTT-Verschlechterung. Diese Beobachtung unterstützt die sozial-medizinische Bedeutung der Adipositas und gibt den bis heute einzigen konkreten Ansatz einer sinnvollen Diabetesprophylaxe.

Iatrogene Maßnahmen

Iatrogene Maßnahmen im Rahmen der Therapie oder Prophylaxe können als Nebenwirkung den Glucosestoffwechsel nachhaltig beeinflussen. Dies gilt sowohl für die chirurgische Entfernung von Inselgewebe als auch für die Anwendung von Medikamenten. Therapeutisch nicht angewandte Substanzen, wie Alloxan, Dithizon, Oxine, Streptozotocin, oder Mannoheptulose haben eine ausgesprochene B-Zell-toxische Wirkung und werden bei Tieren zur experimentellen Diabeteserzeugung (COORE 1963 (31); CREUTZFELDT 1968 (37); FRERICHs u. CREUTZFELDT 1969 (58); MASKE und WEINGES 1957 (121); SCHMIDT 1967 (162)) angewandt. Saluretica haben heute eine weitverbreitete Anwendung bei der Behandlung von Ödemen und als Basistherapie des Hochdrucks gefunden. Fast allen handelsüblichen Substanzen mit diuretischer Wirkung wurden Einwirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel zugeschrieben (ANDERSEN 1968 (3); JACKSON 1966 (89); JAHNECKE 1967 (91); RUSSEL 1968 (155)). Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht völlig abgeklärt. Einige Untersuchungen lassen vermuten, daß die Kaliumverarmung des Organismus mit dessen sekundärer Folge einer verminderten Insulinansprechbarkeit der Peripherie oder eine Hemmung der Insulinsekretionsrate im Vordergrund steht (SENF 1966 (167)). Andere Untersuchungen, speziell zum Wirkungsmechanismus von Benzothiadiazin-Derivaten, machen ein direktes Eingreifen dieser Substanzen in den Glucosestoffwechsel durch eine Veränderung der Enzymaktivität im Glycogenmetabolismus wahrscheinlich (JAHNECKE 1967 (31); SENF 1966 (167)). Die negative Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch eine verstärkte Glycogenolyse und minderte Glycogensynthese war in diesen Untersuchungen durch eine Kaliumsubstitution nicht aufhebbar.

Auch synthetische Glucocorticoide mit im Vergleich zum Cortisol verstärkter antiphlogistischer, antiallergischer und immunsuppressiver Wirkung haben eine starke diabetogene Nebenwirkung. Die Entwicklung eines sog. " Steroid-Diabetes " bei genetisch belasteten Personen steht in Abhängigkeit von der Wirkungspotenz und der Applikationsdauer des Präparates.

Antikonzeptionellen Steroiden werden bei erheblich diabetischer Belastung eine Glucosestoffwechselbeeinträchtigung zugesprochen (HINCKERS 1973 (82); JAVIER 1968 (94); PETERSON 1966 (142); HALLER 1973 (76); SPELLACY 1966, 1968, 1972 (174, 175, 176)). Der Wirkungsmechanismus ist nach BOTTERMANN 1972 (13) und YEN 1968 (189) allerdings noch nicht im einzelnen aufgeklärt. Inwieweit die appetitssteigende Wirkung hormoneller Kontrazeptiva über eine Gewichtszunahme die Störung des Glucosestoffwechsels hervorruft, bleibt offen. Die Beobachtung, daß hormonelle Kontrazeptiva bei Diabetikerinnen keine wesentliche Beeinflussung der Diabeteseinstellung mit Insulin ausübt (PLOTZ 1970 (144), zeigt die geringe Bedeutung der kontrazeptiven Steroide für die Pathogenese des manifesten Diabetes mellitus.

Wie die Abbildung 15 zeigt, weisen 2 Frauen, die nach GTT₁ Kontrazeptiva einnahmen, eine Verschlechterung der GT auf. Wegen der kleinen Zahl, ist keine schlüssige Aussage möglich.

Endokrine Erkrankungen

Exzessive Überproduktion von STH (BLEICHER 1964 (12); CERASI und LUFT 1964 (23); LUFT, CERASI und HAMBERGER 1967 (24)), ACTH (MALAISSE 1968 (119); SIREK und SIREK 1965 (171); SPRAGUE 1956 (177)) und Glucocorticoiden (SCHWARZ 1962 (163)) oder Katecholaminen (EVANS 1960 (45)) führen auch bei nicht geschädigtem Pankreas zur Manifestation des Diabetes.

Wie die Abbildung 13 zeigt, waren bei insgesamt 16 Probanden (100%) mit Endokrinopathien, 7 (43%) mit Verschlechterung der GT und 9 (56,3%) mit Verbesserung der GT. Von 7 Fällen mit Streß zum Zeitpunkt des GTT₁, weisen 5 (71%) eine Besserung der GT auf und nur 2 (28,6%) eine Verschlechterung der GT.

Nach erfolgreicher Therapie einer Endokrinopathie kann die diabetische Stoffwechselslage bestehen bleiben. Demgegenüber wird bei der Überproduktion von Schilddrüsenhormonen (KREINES 1965 (109)), Aldosteron (CONN 1964, 1965 (29, 30)) oder Glucagon (McGAVRAN 1966 (125)) im allgemeinen nur dann eine Manifestation des Diabetes eintreten, wenn ein genetisch stigmatisiertes Pankreas vorliegt. In diesen Fällen ist die Normalisierung des Stoffwechselverhaltens nach Therapie der endokrinen Erkrankung zu erwarten.

Nach Tabelle 13 ergibt sich, daß bei den Wiederholungsuntersuchungen innerhalb 6 Monaten bei den Männern (Gruppe I) bei 2 von 3 Fällen (66,6%); (Gruppe II) 4 von 5 Fällen (80,0%); (Gruppe III) 1 von 2 Fällen (50,0%) der Testausfall gleich waren. Bei den Frauen ist die Zahl der Fälle für eine Aussage zu gering.

Schwangerschaft

In den Rahmen der Stoffwechselsituationen, bei denen erhöhte Produktion von kontrainsulär wirksamen Hormonen eintritt, gehört die Schwangerschaft. Die regelmäßig auftretende Hyperinsulinämie (BLEICHER 1964 (11); CARRINGTON 1966 (20); DITSCHUNEIT 1969 (42); LEAKE 1962 (112); MEHNERT 1967/68 (126, 127); SPELLACY 1963 (172); SPELLACY 1965 (173)) läßt auf araviditätsbedingte kontrainsulär wirksame Mechanismen schließen. Bei Frauen mit diabetischer Erbanlage kann diese Belastung so gravierend sein, daß sich innerhalb der Schwangerschaft ein Diabetes irreversibel manifestieren oder zeitliche Vorverlegung der Diabetesmanifestation erfolgen kann. (CARRINGTON 1971 (21), FITZGERALD 1961 (53); HAGBARD, SVANBORG 1960 (75); JACKSON 1967 (90); PEDERSEN 1971 (140); PYKE 1956/1956 (146, 147); SCHWEIZER 1958 (164)).

Von den 19 Graviden-Frauen, wie die Abbildungen 16/17 zeigen, waren 13 (68,5%) mit Besserung der GT, 4 (21%) mit Verschlechterung der GT und 2 (11%) ohne Veränderung der GT.

Außerdem hatten, wie Abbildung 11 zeigt, bei 14 Graviden-Patientinnen 6 (43%) Gewichtsabnahme und OGTT-Besserung, 3 (21,4%) Gewichtsabnahme und OGTT-Verschlechterung, und 2 (14,6%) Gewichtszunahme und OGTT-Besserung. Eindrucksvoll wird die Bedeutung der Schwangerschaft für das "diabetische Schicksal" dieser Frauen in Korrelationsstudien zur Parität von an Diabetes erkrankten Frauen demonstriert. Frauen mit drei Kindern erkrankten doppelt und Frauen mit sechs Kindern sechsmal so häufig an Diabetes wie Nullipara (FITZGERALD 1961 (53)). Ob das Schwangerschaftsprodukt, der Fet, in irgendeiner Form den Glucosestoffwechsel der Mutter beeinflusst, ist unbekannt. Damit ist jede Schwangerschaft als ein idealer Zeitabschnitt im Leben der Frauen anzusehen, um eine Früherkennung des diabetischen Genotypus erfolgsversprechend durchzuführen, zumal die Schwangerschaft bei gesunden Frauen keine wesentliche Stoffwechselbeeinträchtigung verursacht und nicht als diabetogen anzusehen ist (CARRINGTON 1971 (21)).

Wie aus Abbildungen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 und Tabellen 5 - 10 ersichtlich ist, ließen sich bei 100 Männern und 130 Frauen in einer 6 Monate bis 5 Jahre dauernden Verlaufsbeobachtung an Hand der OGTT-Mittelwertskurven keine signifikanten Änderungen der GT erkennen. Ähnliche Ergebnisse fand FAJANS 1970, 1973 (50, 51) bei seiner Verlaufsbeobachtung von 1 - 6 Jahre an Hand des OGTT.

Folgende Punkte lassen sich von diesen Resultaten ableiten und diskutieren:

- a) Obwohl ein latenter Diabetes sich bei einigen Patienten zum manifesten Diabetes entwickeln kann, nimmt bei der Mehrzahl der Patienten die Glucose-Intoleranz im Verlaufe von 5 Jahren ab.
- b) Da die Mehrzahl der Probanden keine signifikante Progression des Diabetes mellitus (oder langsame Progression) laut der OGTT-Mittelwertskurven zeigten, könnte bei früher Erkennung eine effektive Prophylaxe eingeleitet werden.

Da der diabetische Stoffwechsel durch einen relativen oder absoluten Insulinmangel charakterisiert ist, wird die Entfernung oder Zerstörung des Inselgewebes den Ausbruch der Erkrankung zur Folge haben. Akute Pankreatitiden mit sekundärer Beteiligung der Langerhanschen Inseln bedingen in 2% und chr. rezidivierende Pankreatitiden in 20-40% einen Diabetes mellitus (POPPER 1952 (145); SPRAGUE 1947 (178), VOLK 1970 (182)). In neuer Zeit wird die Möglichkeit einer selektiven B-Zellschädigung im Rahmen eines virusbedingten Krankheitsbildes, der Insulitis, diskutiert. Die Palette der vermutlich B-Zell-toxischen Viren ist umfangreich. Sie reicht von Viren, die ansonsten für Allgemein-Erkrankungen verantwortlich gemacht werden, wie Coxsackie oder Mumps-Viren (CRAIGHEAD 1971 (32); GAMBLE 1969 (59, 60), HINDEN 1962 (83), KARAM 1971 (100), LAUBE 1972 (101), TAYLOR 1974 (181) und MESSARITAKIS 1971 (128)) und solchen Viren, die eine direkte Inselnschädigung, wie RNA-Viren, haben sollen. Unterstützt wird diese Annahme einer virusbedingten Diabetesinduktion durch die auffallende jahreszeitliche Parallelität der Morbiditätsrate von Diabetesmanifestationen, speziell bei Jugendlichen und dem Auftreten von Virusinfektionen allgemeiner Art (GAMBLE 1969, 1974 (59, 60, 61)) und durch die Beobachtung, daß bei ca. 20% aller Individuen, die intrauterin mit Rötelviren kontraminiert wurden, in späteren Jahren einen Diabetes mellitus entwickeln (FORREST 1971 (56)). Dies weist auf die Möglichkeit der B-Zell-Schädigung durch Viren hin.

Zum Mechanismus der virusbedingten Schädigung der B-Zelle sind verschiedene Denkmodelle aufgestellt worden, bei denen der Versuch unternommen wurde, das genetisch verursachte und das durch Viren provozierte Auftreten des Diabetes mellitus in ein gemeinsames Konzept zu fassen. Wird von der Prämisse ausgegangen, daß der genetische Defekt des Diabetes mellitus in der mangelnden Reparatursfähigkeit der B-Zelle nach Schädigung zu suchen ist, hätte die Virusinfektion bei genetisch gesunden Personen keine Konsequenz. Demgegenüber hätte die virusbedingte Läsion der B-Zelle bei genetisch stigmatisierten Personen eine irreversible Schädigung der Langerhanschen Inseln zur Folge. Eine andere Theorie basiert auf der Annahme, daß vererbliche, spezifische Rezeptoren für betazytotoxische Viren die Plasmamembran der B-Zelle besetzen (CRAIGHEAD 1971 (32)), durch die die unterschiedliche Affinität der Inselzellen für entsprechende Viren verursacht werden könnte.

Letztlich wird die Auslösung eines Auto-Immunmechanismus durch die infrage kommenden Viren diskutiert (MEYENBERG 1940 (129), GEPTS 1965 (64), STEINER 1968 (179)). Ein Nachweis von Insulinantikörpern bei noch nicht mit Insulin therapierten Personen konnte allerdings bis heute noch nicht geführt werden (GEPTS 1972 (65)).

Kontrainsulinär wirksame Faktoren, die für den Organismus eine Stresssituation bedeuten wie Operationen, Traumen oder Infekte, bewirken durch die erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems eine vermehrte Katocholaminsausschüttung, die ihrerseits für eine Induktion der beschleunigten Glykolyse in der Leber verantwortlich ist. Die unter Stressbedingungen gleichfalls vermehrte Ausschüttung von ACTH bewirkt direkt eine verstärkte Lipolyse im Fettgewebe und indirekt über die Stimulierung der Nebennierenrinde eine weitere Zunahme der Hyperglykämie durch eine Aktivierung der Glukoneogenese durch Corticoide. Diese Effekte summieren sich zu einer stark kontrainsulinär ausgerichteten Stoffwechsellaage, deren Normalisierung nur durch eine verstärkte Insulinproduktion und -sekretion zu erzielen ist.

Bei insgesamt 22 Probanden (ohne Gravidität) mit Infekt zum Zeitpunkt des GTT₁, fanden sich, wie Abbildung 12 zeigt, 13 (59%) mit Verbesserung der GT, 8 (36,0%) Probanden mit Verschlechterung der GT und schließlich 1 (4,5% gleichgeblieben).

ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Untersuchung wurde der longitudinale Verlauf der GT untersucht. Ausgewertet wurden Daten von 282 Patienten, die sowohl stationär als auch ambulant behandelt wurden. Die Probanden, bei denen zwei gleichwertige GTT in einem Zeitintervall von 0 - 5 Jahren durchgeführt wurden, waren in jeweils 3 männliche und 3 weibliche Gruppen eingeteilt.

Dabei umfaßte Gruppe I ein Zeitintervall von 0 - 5 Monaten, Gruppe II von 6 Monaten bis 2 Jahren und Gruppe III von 2 Jahren bis 5 Jahren. Außerdem wurden diabetesbegünstigende Manifestationsfaktoren in der Anamnese und Diagnose berücksichtigt. Der 1. Test wurde als T_1 und der spätere Test als T_2 bezeichnet.

Folgende Charakterisierungen der Kollektive.

1. Von den 282 untersuchten Patienten befanden sich in Gruppe I 69 von 137 (50,4%) männliche und 48 von 145 (33,1%) weibliche, in Gruppe II 34 von 137 (24,8%) männliche und 53 von 145 (36,6%) weibliche und in Gruppe III 34 von 137 (24,8%) männliche und 44 von 145 (30,3%) weibliche Personen.
2. In dem Gesamtkollektiv lag bei T_1 in 47,5% Übergewicht, in 7,1% Gravidität, in 10,6% Streß (Infektion, OP-Trauma), in 7,4% endokrinologische Erkrankungen und in 0,7% iatrogene manifestationsbegünstigende Faktoren vor. Übergewicht war bei Frauen häufiger, Streß und endokrinologische Erkrankungen bei Männern.
3. Alle Belastungsproben wiesen in ihren Mittelwertskurven keine signifikanten Unterschiede zwischen T_1 und T_2 auf.
4. Ähnlich ergaben sich bei den 25,0 g iv GT keine signifikanten Unterschiede des Glucose-Assimilationskoeffizienten zwischen T_1 und T_2 .
- 5a. Beim Wiederholungsintervall innerhalb 6 Monaten (Gruppe I der Männer) war der Testausfall bei 31 von 34 Fällen (91%) gleich. Die Übereinstimmung der Testergebnisse wurde bei zunehmender Dauer des Intervalls zwischen den Tests schlechter (Gruppe II: 24 von 33 = 72%; Gruppe III: 21 von 33 = 63%).

Bei den Frauen war die Übereinstimmung in Gruppe I geringer und in den Gruppen II und III besser. Die entsprechenden Zahlen lauten: Gruppe I: 37 von 62 = 60%; Gruppe II: 24 von 28 = 85%; Gruppe III: 24 von 33 = 73%. Die geringe Übereinstimmung bei der kurzfristig kontrollierten Gruppe (Gruppe I) beruht auf dem hohen Anteil von Graviditäten zum Zeitpunkt T_1 . Untersucht man die Gruppen der Frauen ohne Gravidität, so ergibt sich in Gruppe I bei 38 von 56 = 68%, in Gruppe II bei 15 von 18 = 83% und in Gruppe III bei 21 von 30 = 70%.

Folgende diabetogene Einflüsse wurden untersucht:

Körpergewicht (Adipositas), Gravidität, Infekt, endokrinologische Erkrankungen (wie Hyperthyrose, Hypothyrose, Akromegalie, Cushing-Syndrom und Phäochromozytom), Streß (OP-Trauma) und iatrogene Einflüsse).

- 5b. Beim Wiederholungsintervall (unter Berücksichtigung der manifestationsbegünstigenden Faktoren (Adipositas, Streß und Endokrine-Erkrankungen) ergab sich bei adipösen Männern, daß bei Wiederholungsuntersuchungen innerhalb 6 Monate (Gruppe I) bei 17 von 18 Fällen (94,4%), (Gruppe II) 6 - 24 Monate bei 10 von 14 Probanden (76,9%), (Gruppe III) 2 - 5 Jahre bei 14 von 17 Probanden (82,4%) der Testausfall gleich war. Bei den adipösen Frauen lauten die entsprechenden Zahlen: Gruppe I: 23 von 36 Fällen (63,89%), Gruppe II: 7 von 8 Fällen (87,5%), Gruppe III: 16 von 18 Fällen (88,9%).

Unter Berücksichtigung des manifestationsbegünstigenden Faktors Streß (Tab. 13) ergab sich, daß bei Wiederholungsuntersuchungen bei den Männern innerhalb 6 Monaten Gruppe I: 6 von 6 Fällen (100%), Gruppe II (6 - 24 Monate): 6 von 9 Fällen (66,6%), Gruppe III (2 - 5 Jahre): 1 von 3 Fällen (33,3%) der Testausfall gleich war. Bei den Frauen war die Zahl der Fälle zu gering. Die entsprechenden Zahlen bei den Frauen lauten: Gruppe I: 2 von 2 Fällen (100%), Gruppe III: 2 von 2 Fällen (100%).

Auch für den Faktor endokrine Erkrankung (Tab. 13) war die Zahl der Fälle gering. Es ergab sich, daß bei den Wiederholungsuntersuchungen innerhalb 6 Monaten bei den Männern in Gruppe I 2 von 3 Fällen (66,6%), in Gruppe II: 4 von 5 Fällen (80%), in Gruppe III: 1 von 2 Fällen (50%) der Testausfall gleich war. Die entsprechenden Zahlen bei den Frauen lauten: Gruppe I: 1 von 1 Fall (100%) und Gruppe II: 1 von 1 Fall (100%).

- 6a. Einfluß des Körpergewichts auf Glucosetoleranz: ad a) 36 von 81 (45%) Patientinnen und 28 von 85 (33%) Patienten wiesen sowohl einen gebesserten OGTT als auch Gewichtsabnahme auf. Eine Verschlechterung der OGTT und Gewichtszunahme boten 16 von 85 (18,8%) männliche und 15 von 81 (18,6%) weibliche Patienten, eine Gewichtsabnahme mit OGTT-Verschlechterung war bei beiden Geschlechtern gleich häufig und zwar bei 20 von 85 (23,5%) männlichen und 18 von 81 (22%) weiblichen Patienten. 21 von 85 (24,6%) Patienten und 12 von 81 (14%) Patientinnen hatten eine Gewichtszunahme ohne OGTT-Verschlechterung.
- 6b. Bei insgesamt 14 Graviden-Patientinnen hatten 6 (43%) Gewichtsabnahme und OGTT-Besserung, 3 (21,4%) Gewichtsabnahme und OGTT Verschlechterung, 2 (14,6%) Gewichtszunahme und OGTT-Besserung.
7. Bei insgesamt 22 Probanden (ohne Gravidität) mit Infekt zum Zeitpunkt des GTT_1 waren nach Abklingen des Infekts bei 13 (59%) Probanden eine Verbesserung der GT, bei 8 (36,36%) Probanden eine Verschlechterung der GT und schließlich 1 (4,5%) eine gleiche GT zu beobachten.
8. Bei insgesamt 16 Patientinnen (ohne Gravidität) und Patienten mit endokrinologischen Erkrankungen war nach Ausheilung der endokrinologischen Erkrankung bei 7 von 16 (43,7%) Probanden die GT verschlechtert und bei 9 verbessert.
9. Von 7 Probanden mit Streß zum Zeitpunkt des GTT_1 wiesen 5 (71%) eine Verbesserung der GT auf und 2 (28,6%) eine Verschlechterung der GT.
10. Bei den 2 Frauen, die nach GTT_1 Contraceptiva einnahmen, wiesen beide eine Verschlechterung der GT auf.
11. Bei insgesamt 19 Graviden waren 13 (68,5%) Frauen mit Besserung der GT, 4 (21%) mit Verschlechterung der GT und 2 (11%) gleichgeblieben.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) ALLEN, F.M.:
Endokrine, Stoffwechsel und Ernährungsstörungen.
In: Lehrbuch der Inneren Medizin I, 5. Auflage,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961); S.
- 2.) ALLISON, R.S.:
Carbohydrate tolerance in overweight and obesity.
Lancet 537: (1927/I)
- 3.) ANDERSEN, O.O.:
Carbohydrate metabolism during treatment with chlorthalidone and ethacrynic acid.
Brit. med. J. 798 (1961/I)
- 4.) ANDRES, R.:
Aging and diabetes.
Med. Clin. North. Amer. 55: 835 (1971)
- 5.) BANSI, H.W.:
Fettstoffwechsel und Übergewicht.
Deutsches Ärzteblatt: 2543 (1968)
- 6.) BAUER, H.; EYBAND, M.:
Stoffwechselstörung bei Influenza.
Schwed. Med. Wochenzeitung 80: 72 (1950)
- 7.) BELLMANN, O.:
Der Einfluß der normalen Schwangerschaft auf den Kohlenhydratstoffwechsel.
Gynäkologe 11: 56 (1978)
- 8.) BERCHTHOLD, O.; GRIES, F.A.:
Kohlenhydratstoffwechsel.
In: Therapie innerer Krankheiten,
Buchborn, E.; Jahrmärker H. et al (Eds.)
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg: 275 (1974)
- 9.) BERGER, M.; BAUMHOFF, E.; GRIES, F.A.:
Gewichtsreduktion und Glucose-Intoleranz bei Adipositas. Eine Verlaufstudie über
5 Jahre.
Dtsch. med. Wschr. 101: 307 (1976)
- 10.) BLANK, H.; HÜTER, K.A.:
Untersuchungen zur Frage Prädiabetes und Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. 195: 415 (1961)
- 11.) BLEICHER, S.J.; MOLDOW, C.F.; SCHERRER, J.:
A lipid-mobilizing substance in the serum of pregnant women of probable placental
origin.
Metabolism 13: 583 (1964)
- 12.) BLEICHER, S.J.; O'SULLIVAN, J.B.; FREINKEL, N.:
Carbohydrate metabolism in pregnancy.
The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and post
partum.
New Engl. J. Med. 271: 866 (1964)
- 13.) BOTTERMANN, P.:
Beeinflussung endokriner Parameter durch Ovulationshemmer.
Internist 13: 293 (1972)

- 14.) BOTTERMANN, P.:
Haben Ovulationshemmer eine diabetogene Wirkung?
4. Kongress Dtsch. Gesellsch.
Ulm 16.-17.5.1969
- 15.) BÜRGER, M.:
Alter und Krankheit.
Thieme Verlag, Leipzig (1957)
- 16.) BOUCHARDT, A.:
De la glucosurie au diabète sucre.
Gerner-Bailliere, Paris (1964)
- 17.) BRANDT, L.:
A diabetes detection campaign in Southern Sweden —
Results of 69.000 examinations.
Acta medica, Scand. 55: 561 (1964)
- 18.) BROBECK, J.R.:
Diabetes mellitus.
In: Handbook of physiology, Bd. II.
Am. Physiol. Soc., Washington, p: 1203 (1960)
- 19.) CAMPBELL, G.D.:
Diabetes in Asians and Africans in and around Durban.
S. Afr. Med. J. 37: 1195 (1963)
- 20.) CARRINGTON, E.R.; McWILLIAMS, N.B.:
Investigation of serum insulin activity during pregnancy in normal and in subclinical
diabetic mothers.
Am. J. Obstet. Gynec. 96: 922 (1966)
- 21.) CARRINGTON, E.R.:
Diabetes in pregnancy.
In: Diabetes mellitus.
M. Ellenberg, H. Rifkin (Eds.)
McGraw-Hill Book Company, New York (1971)
- 22.) CAVALLI-SFORZA, L.:
Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Dritte Auflage (1972)
- 23.) CERASI, E.; LUFT, R.:
Insulin response to glucose loading in acromegaly.
Lancet 7969 (1964/II)
- 24.) CERASI, L.; LUFT, R.:
Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygote twin pairs.
Genetic control of insulin response?
Acta Endocrinolog. (Kbh) 55: 330 (1967)
- 25.) COHEN, A.M.:
Fats and carbohydrates as factors in atherosclerosis and diabetes in Yemenite Jews.
Am. Heart. J. 65: 291 (1963)
- 26.) COLWELL, J.A.; LEIN, A.:
Diminished insulin responses to hyperglycemia in prediabetes and diabetes.
Diabetes 16: 560 (1967)

- 27.) COMMITTEE ON STATISTICS OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION:
Standardization of the glucose tolerance test.
Diabetes 18: 299 (1969)
- 28.) CONARD, V.; FRANCKSON, J.R.M.; BASTENIE, P.A.; KESTENS, J.; KOVALS, L.:
Étude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et
détermination d'un "Coefficient d'assimilation glucidique".
Arch. int. Pharmacodyn. 93: 277 (1953)
- 29.) CONN, J.W.; KNOPF, R.F.; NESBITT, R.M.:
Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases.
Am. J. Surg. 107: 159 (1964)
- 30.) CONN, J.W.
Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance.
New Engl. J. Med. 273: 1135 (1965)
- 31.) COORE, H.G.; RANDLE, P.J.; SIMON, E.; KRAICHLER, P.F.; SHELESNYAK, M.C.:
Block of insulin secretion from the pancreas by d-mannoheptulose.
Nature 197: 1264 (1963)
- 32.) CRAIGHEAD, J.E.; STEINKE, J.:
Diabetes mellitus — like syndrome in mice infected with encephalomyocarditis virus.
Am. J. Path. 63: 119 (1971)
- 33.) CRAIGHEAD, J.E.:
Viral lesions of the pancreatic islet of Langerhans.
In: *Proc. 8th Congr. Intern. Diabet. Fed.*
Excerpta Medica, Amsterdam: 287 (1974)
- 34.) CREMER, H.D.; HÖTZEL, D.:
Ernährung und Gesundheit.
In: *Fettsucht.*
H.J. Holtmeier, L. Heilmeyer (Eds.)
Lehmann Verlag, München: (1968)
- 35.) CREUTZFELD, W.; SÖLING, H.D.:
Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.
Erg. inn. Med. Kinderheilkunde 15: 1 (1960)
- 36.) CREUTZFELD, W.; FRERICHS, H.; KRAFT, W.:
The iv tolbutamidetest in liver disease.
Acta diab. lat. 1. Suppl. 4: 205 (1967)
- 37.) CREUTZFELD, W.:
Morphological findings after diaxoxide in rats and insels adenomas.
Acta diab. lat. 5. Suppl. 1: 380 (1968)
- 38.) CREUTZFELD, W.; FRERICHS, H.; SICKINGER, K.:
Liver diseases and diabetes mellitus.
In: *Progress in liver diseases Bd. III.*
H. Popper, F. Schaffner (Eds.)
Grunde & Stalton, New York: 371 (1970)
- 39.) CREUTZFELDT, W.:
The relationship between aetiological and promoting factors in the pathogenesis of
diabetes mellitus in man and animals.
In: *On the pathogenesis of diabetes mellitus*
R. Luft, J. Randle (Eds.)
Acta diab. lat. 7. Suppl. 1: 341 (1970)

- 40.) CREUTZFELD, W.; SICKINGER, K.; FRERICH, F.:
Diabetes und Lebererkrankungen.
In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II.
E.F. Pfeiffer (Ed.)
Lehmann Verlag, München: 807 (1971)
- 41.) DAWEKE, H.; RÜENAUVER, R.; SCHILLING, W.; GRÜNEKLEE, D.; JAHNKE, K.;
LIEBERMEISTER, H.; GRIES, F.A.; OBERDISSE, K.:
Untersuchungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei Prädiabetes.
Diabetologia 4: 349 (1968)
- 42.) DITSCHUNEIT, H.:
Definition and criteria of prediabetes.
In: Diabetes.
J. Östman (Ed.)
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam (1969)
- 43.) DITSCHUNEIT, H.; FAULHABER, J.D.; PFEIFFER, E.F.
Veränderungen des Stoffwechsels bei Nulldiät.
Internist 11: 1976 (1970)
- 44.) DITSCHUNEIT, H.:
5000 Jahre Diät.
Dtsch. med. J. 23: 608 (1972)
- 45.) EVANS, J.A.:
Difficulties in the diagnosis of pheochromocytoma.
Med. Clin. N. Amer. 44: 411 (1960)
- 46.) FAJANS, S.S.; CONN, J.S.:
An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of GTT with cortison.
Diabetes 3: 296 (1954)
- 47.) FAJANS, S.S.; CONN, J.S.:
The early recognition of diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. S. 82: 208 (1959)
- 48.) FAJANS, S.S.:
Prädiabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes.
Interpretation and diagnosis and treatment.
In: On the nature and treatment of diabetes.
B. Leibel, G. Wrenshall (Eds.)
Excerpta. Med. Found. Int. Congr. Series No. 84: 641 (1965)
- 49.) FAJANS, S.S.:
Plasma insulin responses to ingested glucose and to infused acids in subclinical diabetes
and prediabetes.
Excerpta. Med. Found. Int. Congr. Series No. 172: 172 (1968)
- 50.) FAJANS, S.S.:
The course of asymptomatic diabetes of children, adolescents and young adults.
In: Early Diabetes (Supplement 1 to Advances in Metabolic Disorders).
Camerini — Davalos, R.A.; Cole, H.S. (Eds.)
Acad. press, New York: 377 (1970)
- 51.) FAJANS, S.S.:
Studies on the natural history of asymptomatic diabetes in young people.
Metabolism 22: 327 (1973)

- 52.) FELDMANN, R.; SENDER, H.J.; SIEGELAUB, A.B.:
Differences in diabetic and non-diabetic fat distribution patterns by skinfold measurements.
Diabetes 18: 478 (1969)
- 53.) FITZGERALD, M.G.; MALLINS, J.; O'SULLIVAN, D.J.; WALL, M.:
The effect of sex and parity on the incidences of diabetes mellitus.
Quart. J. Med. 30: 57 (1961)
- 54.) FLOYD, J.C.; FAJANS, S.S.; CONN, J.W.; THIFFALUT, C.; KNOPE, R.F.; GUTSCHE, E.:
Secretion of insulin by aminoacids and glucose in diabetes mellitus.
J. Clin. Endocr. Metab. 28: 266 (1968)
- 55.) FOLD, S.:
Interactions of obesity and glucose and insulin levels in hypertriglyceridemia.
Amer. J. Clin. Nutr. 21: 904 (1968)
- 56.) FORREST, J.; MENSER, M.:
High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella.
Lancet 332 (1971/I)
- 57.) FRERICHs, F.T.:
Über den Diabetes.
Berlin (1884)
- 58.) FRERICHs, H.; CREUTZFELD, W.:
Diabetes durch Beta-zytotoxine.
In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I.
E.F. Pfeiffer (Ed.)
Lehmann Verlag, München: 811 (1969)
- 59.) GAMBLE, D.R.; KINSLEY, N.L.; FITZGERALD, M.G.; BOLTON, R.; TAYLOR, K.W.:
Viral antibodies in diabetes mellitus.
Brit. Med. J. 3: 627 (1969)
- 60.) GAMBLE, D.R.; TAYLOR, K.W.:
Seasonal incidence of diabetes mellitus.
Brit. Med. J. 4: 631 (1969)
- 61.) GAMBLE, D.R.; COLEMAN, J.; TAYLOR, K.W.:
Epidemiological and experimental studies in relation to Coxsackie viruses as an aetiological factor in diabetes.
In: Proc. 8th Congr. Intern. Diabet. Fed.
Excerpta Medica, Amsterdam: 321 (1974)
- 62.) GAMBLE, D.R.:
Epidemiological and virological observations on juvenile diabetes.
Postgr. Med. J. 50, Suppl. 3: 538 (1974)
- 63.) GENUTH, M.S.:
Community screening for diabetes by blood glucose measurement;
Results of a five years experience.
Diabetes 25: 1110 (1976)
- 64.) GEPTS, W.:
Pathologic anatomy of the pancreas of juvenile diabetes mellitus.
Diabetes 14: 619 (1965)
- 65.) GEPTS, W.:
Die Schädigung der Langerhansschen Inseln.
Dtsch. Med. J. 23: 579 (1972)

- 66.) GIFFORD, R.W. jr.; KVAL, W.F.; MAHER, F.T.; ROTH, M.G.; PRIESTLEY, J.T.
Clinical feature diagnosis and treatment of pheochromocytoma. A review of 76 cases.
Mayo-Clin. Proc. 39: 281 (1964)
- 67.) GLÜCK, C.J.:
Immuno reactive insulin glucosetolerance and hyperlipoproteinemia —
Carbohydrate inducibility in type II, III, IV and V.
Diabetes 18: 729 (1969)
- 68.) GORDON, P.; ROTH, J.:
Plasma insulin fluctuation in the big insulin component in man after glucose and other stimuli.
J. Clin. Invest. 48: 2225 (1969)
- 69.) GOODNER, C.J.; FREINKER, M.:
Carbohydrate metabolism in pregnancy: the degradation of insulin by extracts of maternal
and fetal structures in the pregnant rat.
Endocrinology 65: 957 (1959)
- 70.) GOODNER, C.J.; FREINKEL, M.:
Carbohydrate metabolism in pregnancy and turnover of J 131-Insulin in the pregnant rat.
Endocrinology 67: 862 (1960)
- 71.) GRADY, H.J.:
Glucose determination by automatic chemical analysis.
Clin. Chem. 5: 542 (1959)
- 72.) GRAUHAN, M.:
Über die Alteradipositas der Frau.
Zeitschrift für Altersforschung 2: 277 (1940)
- 73.) GRIES, F.A.; DAWEKE, H.; LIEBERMEISTER, H.:
Diabetes mellitus bei Fettsucht.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 76: 51 (1970a)
- 74.) GRIES, F.A.; OBERDISSE, K.:
Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 95: 727 (1970)
- 75.) HAGBARD, L.A.; SVANBORG:
Prognosis of diabetes mellitus with onset during pregnancy. A clinical study of seventy-one
cases.
Diabetes 9: 926 (1961)
- 76.) HALLER, J.:
Langzeiteffekte der hormonalen Kontraceptiva.
Therapiewoche 23; 7: 501 (1973)
- 77.) HALPERN, S.L.:
Recent advances in applied nutrition.
II. Obesity, Med. Clin. North. Amer. 48: 111 (1964)
- 78.) HARRIS, H.F.:
A case of diabetic mellitus quickly following mumps.
Boston, Medical & Surical Journal 140: 465 (1899)
- 79.) HASSLACHER, C.; WAHL, P.; SANWALD, R.:
Australia Antigen bei Diabetikern.
Dtsch. Med. Wschr. 98: 301 (1973)
- 80.) HAYNER, N.S.; KJESLSBERG, M.O.; EPSTEIN, F.H.; FRANCIS, T. jr.:
Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community — Tecumseh, Michigan,
Diabetes 14: 413 (1965)
- 81.) HECHT, T.; WEISENFELD, M.D.:
Factors influencing oral glucose tolerance experience with clinically ill.
Metabolism 10: 712 (1961)

- 82.) HINCKERS, H.J.:
Die Glucosetoleranz während des Zyklus bei genetisch belasteten und unbelasteten Frauen.
Geburts- und Frauenheilkunde 33: 184 (1973)
- 83.) HINDEN, E.:
Mumps followed by diabetes.
Lancet 1381 (1962)
- 84.) HIRSCH, J.J.:
Cellularity of obese and non obese human tissue.
Fed. Proc. 29: 1516 (1970)
- 85.) HOLTMEIER, H.; HEILMEYER, L.:
Nebenwirkungen der Diuretika.
In: Diureseforschung, Fortschritte auf dem Gebiet der Inneren Medizin.
IV. Symposium in Freiburg.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 100 (1967)
- 86.) HOLLIFIELD, G.; PAKSON, W.; MAYER, J.; RONE, H.P.; ASTWOOD, E.B.;
BLOOMS, W.I.:
The control of obesity.
In: Controversy in Internal Medicine.
Ingelfinger; Relman, Finland (Eds.)
Saunders, Philadelphia: (1966)
- 87.) HORVALT, G.T.:
The oral OGTT in old man.
J. Gerontology 2: 25 (1942)
- 88.) HÜTER, K.; SCHILLING, W.A.; BLANK, H.:
Vergleichende Untersuchungen mit dem oralen und dem intravenösen Glucosetoleranz-
test in der Spätschwangerschaft.
Geb. Gyn. 164: 143 (1965)
- 89.) JACKSON, W.P.U.; NELLEN, M.:
Effect of Furosemide in carbohydrate metabolism, blood pressure, and other modalities:
a comparison with chlorothiazide.
Brit. Med. J. 333 (1966/II)
- 90.) JACKSON, W.P.U.:
Diabetes in pregnancy.
I. Is pregnancy diabetogenic, and if so, why?
Acta. diabet. lat. 4: 1 (1967)
II. Pregnancy in diabetic.
Acta. diabet. lat. 4: 153 (1967)
III: The child of the diabetic.
Acta. diabet. lat. 4: 317 (1967)
- 91.) JAHNECKE, J.:
Hochdruck, Saluretika und Glucosetoleranz.
Dtsch. Med. Wschr. 92: 1270 (1967)
- 92.) JAHNKE, K.:
Bewertung und Behandlung des Diabetes mellitus im Alter.
Internist 4: 185 (1962)
- 93.) JAHNKE, K.:
Normal and metabolic aspects of obesity in humans.
In: Diabetes.
Östmann, J; Milner, R.D.D. (Eds.)
Excerpta Med. Found., Amsterdam, Int. Congr. Series No 172: 553 (1969)

- 94.) JAVIER, Z.; GERSBERG, H.G.; HULSE, M.:
Ovulatory suppressants, estrogen and carbohydrates metabolism.
Metabolism 17: 443 (1968)
- 95.) JOHN, H.J.:
A summary of the findings in 1100 glucose tolerance estimations.
Endocrinology 13: 388 (1929)
- 96.) JOSIMOVICH, J.B.:
Potentiation of somatotrophic and diabetogenic effects of GH by human placental
lactogen (HPL).
Endocrinology 78: 707 (1966)
- 97.) KALKHOFF, R.K.; FERROY, C.:
Metabolic differences between overweight and muscular overweight men.
New Engl. J. Med. 284, 1236 (1971)
- 98.) KARAM, J.H.; GRODSKY, G.M.; FORSHAM, P.H.:
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical
assays.
Diabetes 12: 197. (1963)
- 99.) KARAM, J.H.; GRODSKY, G.M.; DAVLATOS, F.C.H.; FORSHAM, P.H.:
Critical factors on excessive serum insulin response to glucose.
Lancet 2: 86 (1965/I)
- 100.) KARAM, J.H.; GRODSKY, G.M.; FORSHAM, P.H.:
Coxsackie viruses and diabetes.
Lancet 1209 (1971/II)
- 101.) KENT, G.T.:
Mass screening for diabetes in a metropolitan area using blood glucose after a
carbohydrate load.
Diabetes 14: 295 (1965)
- 102.) KLIMT, C.R.; MEINERT, C.L.; MILLER, M.; KNOWLES, H. jr.:
A study of the relationship of therapy on vascular and other complications of diabetes.
In: Tolbutamide after ten years.
Brook Lodge Symposium, Aug. 1967, New York
Excerpta Medica Found. Int. Congr. Series 149: 261 (1967)
- 103.) KLOTZBÜCHER, L.:
Blutzuckererhöhung im Alter.
Altersforschung 4: 354 (1944)
- 104.) KNICK, B.:
Ernährung, Adipositas und Diabetes.
Umwelt Medizin 6: 126 (1973)
- 105.) KÖBBERLING, J.; APPELS, A.; KÖBBERLING, G.; CREUTZFELDT, W.:
Glucosebelastungstest bei 727 Verwandten ersten Grades von Altersdiabetikern.
Dtsch. Med. Wschr. 94, 416 (1969)
- 106.) KÖBBERLING, J.:
Untersuchungen zur Genetik des Diabetes mellitus.
Diabetologia 5: 392 (1969)
- 107.) KÖBBERLING, J.; CREUTZFELDT, W.:
Comparison of different methods for the evaluation of the oral glucose tolerance test.
Diabetes 19: 870 (1970)

- 108.) KOHL, E.; DAHMANN, I.:
Blutzuckerbelastungen in verschiedenen Lebensalter.
Zeitschrift für Altersforschung 2: 310 (1940)
- 109.) KREINES, K.M.; JOTT, M.; KNOWLESS, H.C. jr.:
Observation in hyperthyroidism of normal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus.
Diabetes 14: 740 (1965)
- 110.) KREMER, H.U.:
Juvenile Diabetes as a sequel to Mumps.
Amer. J. Med. 3: 257 (1947)
- 111.) LAUBE, H.:
Diabetes mellitus — Folge einer Viruserkrankung.
Z. Allg. Med./Landarzt 48: 894 (1972)
- 112.) LEAKE, N.H.; BURT, R.L.:
Insulin-like-activity in serum during pregnancy.
Diabetes 11: 419 (1962)
- 113.) LIEBERMEISTER, H.; DAWEKE, H.; GRIES, F.A.; SCHILLING, K.H.; PROBST, R.; JAHNKE, K.; GRÜNEKLEE, D.:
Einfluß der Gewichtsreduktion auf Metabolite des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und auf das Verhalten des Seruminsulins bei Adipositas.
Diabetologia 4: 123 (1969)
- 114.) LIEBERMEISTER, H.:
Die Therapie der Fettsucht. Ihre Folgen und ihre Stoffwechseleffekte.
Habil. Schrift. Düsseldorf (1968)
- 115.) LINDNER, A.:
Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure
Birkhäuser Verlag, Basel, 2. Auflage (1951)
- 116.) LUFT, R.; CERASI, E.; HAMBERGER, C.A.:
Studies in the pathogenesis of diabetes in acromegaly.
Acta Endocrinologie 56: 593 (1967)
- 117.) LUKENS, E.; DOHAN, J.; WILCOLT, S.E.:
Pituitary-diabetes in cats recovery following Phlorrhizin treatment.
Endocrinology 32: 475 (1943)
- 118.) MAISCH, H.; SCHÖNBERG, D.; WALLIS, H.:
Psychomatische Aspekte der einfachen Adipositas im Kindesalter.
Psyche 19: 339 (1965/66)
- 119.) MALAISSE, W.:
Étude de la decrétion insulinaire in vitro.
Arscia, Bruxelles (1968)
- 120.) MASTER, A.M.; JAFFE, H.L.; CHESKY, K.:
Relationship of obesity to coronary disease and hypertension.
J. Amer. Med. Ass. 153: 1499 (1953)
- 121.) MASKE, H.; WEINGES, K.:
Untersuchungen über das Verhalten der Meerschweinchen gegenüber verschiedener diabetogener Noxen. Alloxan u. Diathizon.
Arch. exper. Path. Pharmacol. 230: 406 (1957)

- 122.) MAUGH, II, T.M.:
Diabetes Epidermiology suggests a viral connection.
Science 188: 347 (1975)
- 123.) MAYER, J.:
Obesity.
Ann. Rev. Med. 14: 111 (1963)
- 124.) McCULLAGH, E.P.; FAWELL, W.N.; DELMANN, C.; LANE, F.J.:
Significance of hyperglycemia without glycosuria
J. Amer. Med. Ass. 156: 925 (1954)
- 125.) McGAVRAN, M.H.; UNGER, R.H.; REGAUT, E.; POLK, H.C.; KILD, C.H.;
LEVIN, M.E.:
A glucagon- μ -cell-Carcinoma of the pancreas.
New Engl. J. Med. 274: 1408 (1966)
- 126.) MEHNERT, H.:
Untersuchungen zur Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Diuretika.
In: Diureseforschung. Fortschritte auf dem Gebiete der Inneren Medizin.
IV. Symposium
Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 196 (1967)
- 127.) MEHNERT, H.; SEWERING, H.; REICHSTEIN, W.; VOGT, H.:
Früherfassung von Diabetikern in München.
Dtsch. Med. Wschr. 93: 2044 (1968)
- 128.) MESSARITAKIS, J.:
Diabetes following mumps in siblings.
Arch. Dis. Childh. 46: 561 (1971)
- 129.) MEYENBERG, H.:
Über Insulitis bei Diabetes.
Schw. Med. Wschr. 70: 554 (1940)
- 130.) MÜNTEFERING, H.:
Experimental virus-induced diabetes mellitus accompanied by insulitis.
In: Immunity and Auto-immunity in Diabetes mellitus.
P.A. Basténe (Ed.)
Excerpta Medica, Amsterdam: 234 (1974)
- 131.) MÜNTEFERING, H.:
Ultrastructure of Viral insulitis.
In: Proc. 8th Congr. Intern. Diab. Fed.
Excerpta Medica, Amsterdam: 361 (1974)
- 132.) MÜTING, D.; FISHER, R.; LANG, S.; REIKOWSKY, J.:
Leberdiabetes zur Frage der Beziehungen zwischen Lebercirrhose und Diabetes.
2. Internat. Donausymposium über Diabetes mellitus.
Verlag der Wiener med. Akademie, Wien: 611 (1971)
- 133.) NEWBURG; CONN, J.W.:
A new interpretation of hyperglycemia in obese middleaged-person.
J. Amer. Med. Ass. 112: 7 (1939)
- 134.) OAKLEY, W.G.; PEEL, J.:
Pregnancy.
In: Clinical Diabetes and its biochemical basis.
Oakley W.G.; Ryke, D.A.; Taylor, K.W. (Eds.)
Blackwell Scientific Publication, Oxford and Edinburg: 624 (1968)

- 135.) OBERDISSE, K.; BLANK, H.; HÜTER, K.H.:
Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wochenschr. 9: 446 (1962)
- 136.) OGILVIE, R.F.:
Sugar intolerance in obese subjects, A review of sixty five cases.
Quart. J. Med. 16: 345 (1935)
- 137.) O'SULLIVAN, J.B.:
Aging gradient in blood glucose levels.
Diabetes 23: 713 (1974)
- 138.) PATRICK, A.:
Acute diabetes following mumps.
Brit. Med. J. 2: 802 (1924)
- 139.) PEDERSEN, J.:
The pregnant diabetic and her newborn. Problems and management.
Munksgaard, Copenhagen (1967)
- 140.) PEDERSEN, J.:
Diabetes and pregnancy.
In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II.
E.F. Pfeiffer, (Ed.)
Lehmann Verlag, München: 503 (1971)
- 141.) PERLEY, M.; KIPNIS, D.M.:
Plasma Insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese
diabetic and non-diabetic subjects.
Diabetes 15: 967 (1966)
- 142.) PETERSON, E.F.; STEEL, M.W.; COYNE, R.V.:
Analysis of the effects of ovulatory suppressants on Glucose tolerance.
Am. J. Obstet. Gynec. 95: 484 (1966)
- 143.) PIORKOWSKI, P.:
Medizinische und ökonomische Aspekte der Fettsucht.
Dtsch. Gesundheitswesen 25: 1740 (1970)
- 144.) PLOTZ, E.J.:
Nebenwirkungen antikonzeptioneller Seroide.
Geburts- und Frauenheilkunde 30: 193 (1970)
- 145.) POPPER, H.:
Symposium of pancreas.
Rev. Gastroent. 19: 183 (1952)
- 146.) PYKE, D.A.:
Parity and the incidence of diabetes.
Lancet 818 (1956/I)
- 147.) PYKE, D.A.:
Parity and the incidence of diabetes.
Lancet 45 (1956/II)
- 148.) PYKE, D.A.; TAYLOR, K.W.:
Glucose tolerance and serum insulin immune affected identical twins of diabetics.
Brit. Med. J. 4: 21 (1967)
- 149.) REAVEN, G.M.:
Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia.
J. Clin. Invest. 46: 1756 (1967)

- 150.) RETIENNE, K.:
Über das Verhalten von ACTH und Cortisol im Blut von Gesunden und Kranken mit primärer und sekundärer Störung der Nebennierenrinde-Funktion. Nachweis der vermehrten ACTH-Sekretion beim Morbus-Cushing.
Klin. Wschr. 43: 205 (1965)
- 151.) RETIENNE, K.:
Untersuchungen über den Transport und Tagesrhythmik von endogene ACTH im Blut bei Stoffwechselgesunden und Cushing-Kranken.
In: 10. Symposium Dtsch. Ges. Endokr.
Springer Verlag, Berlin - Wien: 231 (1964)
- 152.) RODBELL, M.; SONNENBERG, M.:
Hormone und Membrane: Glucagon, Insulin, Wachstumshormon, ACTH.
4. Intern. Congress of Endocrinology, Washington D.C. (1972)
- 153.) ROJAS, L.; SOELDNER, J.S.:
Offspring of two diabetic parents:
Differential serum insulin to intravenous glucose and tolbutamide.
J. Clin. Endocrin. Metabolism 29: 1569 (1969)
- 154.) RULL, J.A.:
Levels of plasma insulin during cortisone glucose tolerance tests in "non-diabetic" relatives of diabetic patients. Implications of diminished insulin secretory reserve in subclinical diabetes.
Diabetes 19: 1 (1970)
- 155.) RUSSELL, H.P.; LINDEMANN, R.D.; PRESCOTT, L.F.:
Metabolic and hypotensive effects of ethacrynic acid.
J.A.M.A. 205: 81 (1968)
- 156.) RYNEARSON, E.H.; GASTINEAU, C.F.:
Obesity.
Springfield: Thomas (1949)
- 157.) SACHSE, B.:
Der organische Hyperinsulinismus.
Ärztl. Mitteilungen 15: 829 (1962)
- 158.) SAILER, S.; SANDHOFER, F.:
Triglyceridspiegel und Insulinkonzentration im Plasma nach oraler Glucoseabgabe bei Patienten mit primärer Kohlenhydratinduzierter Hypertriglyceridämie.
Schw. Med. Wschr. 98: 1512 (1968)
- 159.) SALANS, L.B.; HIRSCH, J.; KNITTLE, J.L.:
Obesity: carbohydrate metabolism and diabetes mellitus. Theory and practice.
M. Ellenberg; H. Rifkin (Eds.)
McGraw-Hill, New York (1970)
- 160.) SAMANN, N.; BROWN, J.:
Metabolic effects of placental lactogen (HPL) in man.
J. Clin. Endocr. 28: 485 (1968)
- 161.) SAUL, M.; GENUTH:
Community Screening for diabetes by blood glucose measurement. Results of a five-year Experience (Cleveland Study).
Diabetes 25: 1110 (1976)

- 162.) SCHMIDT, R.:
Der Alloxandiabetes, Morphologie, Chemismus, Literatur I, II, III.
Nova Acta Leopoldina, Bd. 32 (1967)
- 163.) SCHWARZ, K.:
Das Verhalten der Insulin-ähnlichen Aktivität im Blut bei Patienten mit einem
Cushing-Syndrom während einer Glucose-Doppelt-Belastung.
Verhdlg. dtsh. Ges. Inn. Med. 68: 289 (1962)
- 164.) SCHWEIZER, P.M.J.:
Morbidity von Diabetes mellitus.
Ned. T. Genesk. 102: 2091 (1958)
- 165.) SCRIBA, P.C.; SCHWARZ, K.:
Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechselzulaue.
Die intravenöse Glucosebelastung als klinische Routinemethode.
Münch. Med. Wschr. 106: 1522 (1964)
- 166.) SCRIBA, P.C.; SCHWARZ, K.:
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus.
Dtsch. Med. Wschr. 91: 753 (1966)
- 167.) SENFT, G.:
Beeinflussung hormonaler und enzymatischer Regulation des Kohlenhydratstoff-
wechsels bei Anwendung von Benzothiadiazine.
Internist 7: 426 (1966)
- 168.) SIEGE, K.; THIERBACH, V.:
Posthepatische Schäden bei Diabetes mellitus.
Verhdlg. dtsh. Ges. Inn. Med. 65: 707 (1959)
- 169.) SIMS, E.A.; HORTON, E.S.:
Endocrine and metabolic adaptation to obesity and starvation.
Am. J. Clin. Nutr. 21: 1455 (1968)
- 170.) SIMS, E.A.:
Metabolic abnormalities associated with obesity.
In: Diabetes mellitus, Diagnosis and Treatment, Bd. III
S.S. Fajans, K.E. Sussmann (Eds.)
Diab. Ass., New York (1971)
- 171.) SIREK, O.V.; SIREK, A.:
The physiology of growth hormones.
Erg. inn. med. Kinderheilkunde 26: 217 (1964)
- 172.) SPELLACY, W.N.; GOETZ, F.C.:
Plasma insulin in normal late pregnancy.
New Engl. J. Med. 268: 988 (1963)
- 173.) SPELLACY, W.N.; GOETZ, F.C.; GREENBERG, B.Z.:
Plasma insulin in normal midpregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. 91: 11 (1965)
- 174.) SPELLACY, W.N.; CARLSON, K.L.:
Plasma insulin and blood glucose levels in patients taking oral contraceptives.
Obstet. Gynec. 95: 474 (1966)
- 175.) SPELLACY, W.N.; BUHI, W.C.; SPELLACY, C.E.; MOSES, L.C.;
GOLDZIEHER, J.W.:
Carbohydrates studies in long-term-users of oral contraceptives.
Diabetes 17, Suppl. 1: 344 (1968)

- 176.) SPELLACY, W.N.; CARLSON, K.L.:
The effect of the progestagen-ethylnodiol-diacetate on glucose, insulin and growth hormone after six months treatments.
Acta endocrin. 70: 373 (1972)
- 177.) SPRAGUE, R.G.; RANDALL, R.V.; SALASSA, R.W.; SCHOLT, D.A.;
PRIESTLEY, J.T.; WALTERS, W.; BULBULIAN, A.W.:
Cushing-Snyndrome: A progressive and often letal disease.
Arch. Intern. Med. 98: 389 (1956)
- 178.) SPRAGUE, R.G.:
Diabetes associated with chr. relapsing pancreatitis.
Proc. Mayo Clin. 22: 553 (1947)
- 179.) STEINER, H.:
Insulinitis beim peracuten Diabetes des Kindes.
Klin. Wschr. 46, 417 (1968)
- 180.) STREETEN, D.H.:
Reduced Glucose Tolerance in Elderly Human Subjects.
Diabetes 14: 578 (1965)
- 181.) TAYLOR, K.W.:
Viruses in experimental and human diabetes.
Postgr. Med. J. 56, Suppl. 3: 546 (1974)
- 182.) VOLK, B.W.; LAZARUS, S.S.:
Pathology of the pancreas and liver in diabetes mellitus.
In: *Diabetes mellitus, Theory and Practice.*
M. Ellenberg; H. Rifkin (Eds.)
McGraw-Hill, New York (1970)
- 183.) WEST, K.M.; KALBFLEISCH, J.M.; STEIN, J. H.:
In: *Nature and Treatment of Diabetes.*
B.S. Leible; G.A. Wrenshall (Eds.)
Excerpta medica Foundations, Amsterdam (1963)
- 184.) WILKERSON, H.L.C.:
Diagnosis, oral glucose tolerance tests.
In: *Diabetes mellitus, Diagnoses and Treatment.*
Diabetes Associat., New York: 31 (1964)
- 185.) WILLIAMS, R.H.:
Diabetes with a chapter on hypoglycemia.
Paul B. Hoeber, Inc. Medical Division of Harper & Brothers, New York (1962)
- 186.) WINGERD, J.:
Oral contraceptive use and other factors in the standard glucose tolerance test.
Diabetes 26, No 11: 1024 (1977)
- 187.) WOLFF, O.H.:
Adipositas in der Kindheit.
Triangel 7: 234 (1966)

- 188.) WOLF, E.:
Diabetes following benzothiadiazine.
In Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I.
E.F. Pfeiffer (Ed.)
Lehmann Verlag, München: 867 (1969)
- 189.) YEN, S.S.C.; VELA, P.:
Effects of contraceptive steroids on carbohydrate metabolism.
J. Con. Endocrin. 28: 1954 (1968)
- 190.) ZUCKERMANN, J.E. ; FALLON, V.; TASHYIAU, A.H.; LEVINS, L.;
FRIESEN, H.G.:
Rapid, quantitative estimation of human placental lactogen in maternal serum by
Complement fixation.
J. Clin. Endocrin. 30: 769 (1970)

Ich bedanke mich bei
Herrn Professor Dr. med. F.A. Gries.
Er hat mir das Thema dieser Arbeit überlassen,
mir großzügigerweise Unterlagen und Untersuchungsmaterial
zur Verfügung gestellt und mich bei allen
Schwierigkeiten, die während der
Arbeit auftraten
beraten.

LEBENS LAUF

Am 21. August 1946 wurde ich als Sohn des Dipl.-Kaufmannes und Unternehmers Daniel Ajayi und seiner Ehefrau Dora geb. Igbinoba in Benin City, Nigeria, geboren.

Nach 6-jährigem Volksschul- und 6-jährigem Oberschulbesuch legte ich im Dezember 1964 am St. Patrick's College in Calabar, Nigeria die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1967 begann ich mit dem vorklinischen Medizinstudium an der Universität Hamburg, wo ich im April 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Zum Wintersemester 1969 wechselte ich an die Universität Düsseldorf, wo ich im April 1970 die Ärztliche Vorprüfung und im Juli 1973 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Nach der Approbation im Juli 1974 und einjähriger Tätigkeit als Assistent an dem Pharmakologie-Institut der Universität Düsseldorf, begann ich an der Gynäkologie-Geburtshilflichen Abteilung des Marien-Hospitals, Duisburg meine Tätigkeit als Assistent.

